

DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DEL PARTO PRETERMINO. UNA ACTUALIZACIÓN DE LA LITERATURA

Autores

ANA MARIA RIVERA CASAS MD. R3 (EGO)

ADRIANA PATRICIA RUEDA BARRIOS MD. R3 (EGO)



UNIVERSIDAD LIBRE SECCIONAL BARRANQUILLA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

POSTGRADO CLÍNICO EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

2016

**DIAGNOSTICO Y PREVENCION DEL PARTO PRETERMINO. UNA
ACTUALIZACION DE LA LITERATURA**

Autores

ANA MARIA RIVERA CASAS MD. R3 (EGO)

ADRIANA PATRICIA RUEDA BARRIOS MD. R3 (EGO)

Monografía presentada como requisito parcial para optar al Título de:
Especialista en Ginecología y Obstetricia

Asesor Científico

Dr. Miguel Parra Saavedra

Ginecólogo Especialista en medicina materno fetal y Epidemiologia

PhD. En Medicina materno fetal

Asesor Metodológico

Jesús Enrique Iglesias Acosta

MD. Magister en Fisiología

UNIVERSIDAD LIBRE SECCIONAL BARRANQUILLA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

POSTGRADO CLÍNICO EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

2016

Nota de Aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

DEDICATORIA

Dedicamos esta monografía al Dr Miguel Parra Saavedra. Por su apoyo, extremada paciencia y por incentivarnos a investigar.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios por ser nuestra luz y guía a lo largo de nuestra carrera, por ser nuestra fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarnos una vida llena de aprendizajes y experiencias.

Damos gracias a nuestros padres por apoyarnos en todo momento, por los valores que nos han inculcado, por habernos dado la oportunidad de tener una excelente educación y sobre todo por ser nuestros ejemplos de vida.

A nuestros familiares y amigos por su apoyo incondicional y paciencia en estos tres años de arduo trabajo.

Extendemos nuestra gratitud al Dr. Jesús Iglesias por su acompañamiento en la elaboración de esta monografía.

Ana Maria y Adriana.

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	11
2. INTRODUCCION	12
2.1. Estadísticas Colombianas:.....	13
2.2. Factores de riesgo:	15
2.2.1. Historia de parto pretermino en embarazo anterior:	16
2.2.2. Historia de abortos:	16
2.2.3. Intervalo corto entre embarazos:.....	¡Error! Marcador no definido.
2.2.4. Gestación múltiple:.....	17
2.2.5. Reproducción asistida:	17
2.2.6. Procesos infecciosos:.....	17
2.2.7. Sangrado vaginal:	18
2.2.8. Bacteriuria Asintomática:.....	18
2.2.9. Enfermedad Periodontal:.....	18
2.2.10. Factores Genéticos:.....	19
2.2.11. Características Demográficas:	20
2.2.12. Estilos de vida:.....	20
2.2.13. Tabaquismo:	21
2.2.14. Consumo de sustancia toxicas:	21
2.2.15. Estrés:.....	16
2.2.16. Factores cervicales y uterinos:.....	22
2.2.17. Cirugía cervical:	22

2.2.18.	Malformaciones uterinas:	22
2.2.19.	Enfermedad autoinmune:	22
2.2.10.	anemia:	22
2.3.	Prevención del síndrome de parto prematuro:	23
2.4.	Fisiopatología.	25
2.4.1.	Activación prematura del eje hipotálamo – hipófisis- adrenal (HHA): ..	25
2.4.1.1.	Hormona Liberadora De Corticotropina (CRH).	26
2.4.1.2.	Estrógenos:	28
2.4.2.	Respuesta Inflamatoria Exagerada A Una Infección.	28
2.4.2.1.	Bacterias:	31
2.4.2.2.	Mediadores proinflamatorios no relacionados con la infección:	32
2.4.3.	Desprendimiento de placenta:	32
2.4.4.	Distensión uterina patológica.	34
2.4.4.1.	Cambio cervical patológico:	34
2.4.5.	Cambios microestructurales del cérvix durante la gestación:	35
2.5.	Métodos Diagnósticos:	36
2.5.1.	Cervicometría.	36
2.5.2.	Fibronectina Fetal:	38
2.5.3.	Elastografía:	38
2.5.4.	Índice De Consistencia Cervical (ICC):	42
2.5.5.	Factor Cervical De Crecimiento Similar A La Insulina Fosforilado Unido A Proteína – 1 (Phigfbp1):	45
2.6.	Prevención Del Parto Prematuro	45
2.6.1.	Prevención primaria:	45

2.6.2.	Prevención secundaria:.....	46
2.6.3.	PREVENCIÓN TERCIA:	46
2.6.3.1.	Progesterona:	46
2.6.3.2.	Cerclaje:.....	49
2.6.3.3.	Pesario:.....	54
3.	MATERIALES Y MÉTODOS	57
4.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	58
5.	BIBLIOGRAFIA.....	58

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Estadísticas Del Parto Pretérmino En Las Principales Ciudades Colombianas.	14
Tabla 2. Factores de riesgo para parto pretérmino.	15
Continuación de tabla3. Factores de riesgo para parto pretérmino.	16
Tabla 4. Mecanismos propuestos de acción reportados para progestágenos en la prevención del parto pretérmino	46
Continuación tabla 5. Mecanismos propuestos de acción reportados para progestágenos en la prevención del parto pretérmino	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Patogénesis Del Parto Prematuro; Activación Eje Hipotálamo-Hipofisis-Adrenal	27
Figura 2. Respuesta Inflamatoria y Parto Pretermino.	30
Figura 3. Desprendimiento De Placenta Y Activación De La Cascada De Coagulación.....	33
Figura 4. Relación distensión uterina y parto pretermino.....	35
Figura 5. Técnica De Compresión Cervical Durante La Elastografia.	40
Figura 6 Software utilizado en la técnica de Elastografía 1.	41
<i>Figura 7. software utilizado en la técnica de Elastografia 2.</i>	<i>41</i>
Figura 8. Técnica de ICC - A.....	44
Figura 9. Técnica de ICC - B.....	44
Figura 12. Algoritmo para el uso de progesterona en la prevención del parto pretérmino:.....	48
Figura 13. Técnica de Shirodkar	51
Figura 14. Técnica de Mc Donald	52
Figura 15. Pesario de Arabin.	55
Figura 16. Pesario cervical de Arabin et al.	55

1. RESUMEN

Antecedentes: El parto pretérmino es uno de los principales problemas de la obstetricia, ya que es el causante del 35 % de las muertes infantiles en el primer año de vida y de morbilidad severa a corto y largo plazo en aquellos que sobreviven a la prematuridad. En el 2010, Colombia reportó 8.8% de parto pretérmino por esto es de vital importancia identificar factores de riesgo, realizar prevención y hacer un adecuado diagnóstico y manejo de este síndrome.

Objetivo: Actualizar los conocimientos en la prevención del parto pretérmino.

Metodología: Se revisó la literatura disponible en idiomas inglés y español desde el año 2001 hasta abril de 2016 utilizando las palabras clave: preterm birth, pessary, vaginal progesterone, cerclage, prevention preterm birth, parto pretermio, tamizaje de parto pretérmino, Se accedió a diferentes bases de datos: Ovid, Clinical Key, Cochrane, Pubmed, Medline, EMBASE.

Conclusión: Existen múltiples controversias sobre las diferentes técnicas en la actualidad para identificar pacientes de riesgo y lograr una prevención adecuada del parto pretérmino.

Palabras clave: Parto pretérmino, pesario, progesterona vaginal, cerclaje, prevención del parto pretérmino.

2. INTRODUCCION

El síndrome de parto pretérmino se define como, nacimientos que ocurren antes de las 37 semanas de gestación. Incluye aquellos partos producidos por: trabajo de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas e insuficiencia cervical y excluye aquellos partos pretérmino indicados por condiciones maternas o fetales (1).

Esta causa aproximadamente el 35 % de las muertes infantiles durante los primeros 12 meses de vida, así como de morbilidad severa a corto y largo plazo en aquellos prematuros que logran sobrevivir (2). Es por esto que es de vital importancia identificar factores de riesgo, hacer un adecuado diagnóstico y aplicar estrategias de prevención y manejo de este síndrome (3).

Teniendo en cuenta que nos encontramos frente un síndrome multifactorial, y en la que participan múltiples agentes causales entre estos: Procesos infecciosos, inflamatorios, genéticos, ruptura prematura de membranas (1). Es necesario enfocar y aplicar los múltiples métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento, antes de que se instauren de los síntomas en la paciente y de este modo poder lograr un impacto en los niveles elevados a nivel de la prevalencia del parto pretérmino los cuales persisten en la actualidad (2).

La tasa de nacimientos antes del término (entendiéndose como nacimientos ocurridos antes de cumplirse las 37 semanas de gestación x 100 nacimientos), ha venido en ascenso de una forma progresiva durante los últimos 16 años, logrando un incremento del 20% entre 1990 y 2006 (1, 2, 4). Además, provoca en promedio 1 millón de muertes por año; el riesgo de muerte neonatal es menor a medida que la gestación se acerca al término, por lo cual la relación se convierte en una formula inversamente proporcional (5). Por otra parte, mientras menos edad gestacional tenga el producto ocurrirán consecuencias más graves para el producto pretérmino, con riesgos a corto plazo (muerte, hemorragia interventricular, enfermedad de membrana hialina, enterocolitis necrotizante, entre

otras), y secuelas a largo plazo como: (déficit del desarrollo psicomotor, incremento del riesgo de morbilidades crónicas en la etapa adulta (6).

Estadísticas a nivel mundial arrojan datos contundentes, en Estados Unidos se reporta una prevalencia del 11,5% de partos pretérmino en el 2012 (1). Mientras que la tasa de recién nacidos de bajo peso (entendiéndose como peso menor de 1.500 gr), se han sostenido en el transcurso de los años a pesar de las iniciativas instauradas. En el 2008 se reportó una prevalencia de 1,46% y 1,45% en el 2010 (7, 8)

En España según las Encuestas de Medicina Perinatal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia para el 2004 la prevalencia era del 9,1% y 7,4% para el 2010 (5).

Por otra parte, Noruega reporta una prevalencia según la organización mundial de la salud para el 2010 de un 6%, Japón 5,9%, China 9,1%, Francia 6,7% (4). En América latina se reporta a México con 7,3%, Brasil 9,2%, Colombia 8,8%; mientras que las mayores tasas de prevalencia las encontramos en el continente africano asociados al difícil acceso a los servicios de salud de esta población. Reportando a Malawi como el país para el 2010 con la tasa mundial más alta en 18,1% (7).

2.1. ESTADÍSTICAS COLOMBIANAS

En Colombia Según estadísticas reportadas por el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) para el año 2013 (9). Las principales ciudades publicaron una tasa de nacimientos pretérmino como figuran en la siguiente tabla 1.

Tabla 1. Estadísticas Del Parto Pretérmino En Las Principales Ciudades Colombianas.

Ciudad	Tasa global de partos pretérmino	Partos pretérmino entre semana 22-27	Partos pretérmino entre semana 28-36
Medellín	23,5%,	1,46%	98,5%
Barranquilla	22,5%,	1,8%	98.1%
Bogotá	21,4%	1,9%	98%
Cali	20,5%	2,5%	97,4%
Cartagena	20.8%	3,2%	96,7%
Tunja	18,1%	1,4 %	98.6%.
Quibdó	15,3%	2,1%	97,9%
Santa Marta	30,5%	1,47%	98,6%
Riohacha	18,6%	2,2%	97,8%
Bucaramanga y	21,9%	2%	98%

De acuerdo a los datos obtenidos por la Dirección Seccional de Salud de Antioquia la prevalencia correspondiente para síndrome de parto pretérmino en el 2014 fue de: Medellín 1,54%, Sabaneta 1,57%, Itagüí 1,94%, La Estrella 2,14% (10).

Hay que tener en cuenta que los datos mencionados anteriormente corresponden al global de nacidos vivos antes del término incluidos los partos inducidos por causas maternas y fetales (10).

2.2. FACTORES DE RIESGO

Entre los múltiples factores de riesgo para parto pretérmino (tabla 2), el de mayor asociación y el causante de un gran impacto en las estadísticas actuales, es el antecedente de un parto pretérmino anterior entre la semana 16 a 24 de gestación. El cual eleva 1,5 a 2 veces el riesgo de un parto pretérmino en un futuro embarazo (2, 5).

Tabla 2. Factores de riesgo para parto pretérmino.

Factores de Riesgo
1. Inestabilidad de la pareja
2. Nivel socioeconómico bajo
3. Ansiedad
4. Depresión
5. Eventos personales adversos
6. Bipedestación sostenida, ejercicio físico severo, estrés mental o ambiental
7. Gestación múltiple
8. Polihidramnios
9. Anomalías uterinas
10. Miomatosis uterina
11. Antecedentes de ingesta de dietilestilbestrol
12. Historia de pérdidas en segundo trimestre
13. Historia de procedimientos en el cérvix
14. Infecciones de transmisión sexual
15. Pielonefritis, neumonía, apendicitis
16. Infección sistémica, bacteriuria
17. Enfermedad periodontal
18. Placenta previa
19. Desprendimiento de placenta normo inserta
20. Sangrado vaginal

Continuación de tabla3. Factores de riesgo para parto pretérmino.
21. Parto pretérmino previo
22. Consumo de tóxicos
23. Tabaquismo
24. Edad menor de 18 años o mayor de 40 años
25. Grupo étnico: afroamericana
26. IMC bajo
27. Control prenatal bajo
28. Anemia materna (hb< 10g/dl)
29. Anomalías fetales, CIR
30. Dilatación cervical, acortamiento o consistencia cervical baja

2.2.1. Antecedentes de parto pretermino en embarazo anterior. Un parto pretermino Anterior es el principal factor de riesgo y por tanto el más importante para que en el próximo embarazo se desencadene un parto antes del término, y a menudo suele presentarse a la misma edad gestacional en la que se presentó la pérdida del embarazo anterior (11). Según varios estudios. El riesgo con un antecedente de parto pretérmino es del 14-22%, con dos antecedentes aumenta el riesgo 28 al 42% y con más de 3 partes pretérmino previos se incrementa al 67%. por otro lado, hay tener en cuenta que el antecedente de un parto mayor de 37 semanas disminuye el riesgo en embarazos posteriores de presentar un parto pretérmino (12).

2.2.2. Antecedentes de perdida gestacional recurrente en el segundo trimestre. Todavía no está claro que el aborto inducido sea un factor de riesgo para que la paciente desencadene un parto antes del término en un futuro embarazo (13). Una revisión sistemática de estudios; los cuales incluyeron resultados perinatales en gestantes con historia previa de aborto inducido, concluyó que este procedimiento se asocia a un pequeño,

pero aumentado riesgo de parto pretermino, y este riesgo se aumentaba a mayor número de interrupciones previas (14).

2.2.3. Periodo intergenésico corto. Este se considera que puede ser un factor de riesgo para desencadenar un parto pretérmino (5).

2.2.4. Gestación múltiple. El mecanismo por el cual se podría presentar un parto pretermino en una gestación múltiple, puede estar asociado al aumento del volumen de la cavidad uterina, el cual conlleva a sobredistensión a nivel del útero, y como resultado final de este, presentarse la incompetencia cervical. Pese a todo esto, se presentan múltiples causas asociadas con el ambiente endocrino el cual lleva a que se presente una hiperestimulación ovárica secundaria. Por ejemplo: las gestaciones múltiples se asocian con un aumento exponencial de los valores plasmáticos de esteroides sexuales, progesterona y estrógenos en comparación con embarazos con fetos únicos. Además, los niveles altos en sangre de relaxina más la hiperestimulación ovárica secundaria al embarazo gemelar podría ocasionar el reblandecimiento a nivel del cuello uterino y en consecuencia esto conlleva a un incremento de las tasas de parto pretermino (15).

2.2.5. Técnicas de Reproducción asistida. La evidencia mundial ha concluido que las gestaciones secundarias a técnicas de reproducción asistida implican un factor de riesgo incrementado para que la madre presente un parto antes del término (2).

2.2.6. Eventos infecciosos. Un gran numero de estudios en áreas como: (perinatología, epidemiología, microbiología, bioquímica e histopatología) han logrado demostrar la relación que existe entre los eventos infecciosos/inflamatorios y el desencadenamiento del parto pretermino. Los datos más confiables vienen de estudios anatómo-patológicos hechos sobre las placentas de fetos nacidos de partos pretérminos, en los cuales se

hallaron datos histológicos de infección coriamniótica entre un 20 a 75% y cultivos positivos a nivel de las membranas fetales en el 30 a 60% de los casos estudiados (16). Se logró identificar que a menor edad gestacional se aumentaba la tasa de infección en 15% entre las 28 y 32 semanas; 8% entre las 33 y 36 semanas y un 5% posterior a las 36 semanas de gestación (16).

2.2.7. Hemorragia vaginal. La hemorragia a nivel de la decidua se presenta clínicamente como un sangrado vaginal que ocurre en la primera mitad del embarazo, se asocia con un aumento del parto pretermino y ruptura prematura de membranas. Las pacientes que presentan una hemorragia vaginal persistente tienen un riesgo elevado de presentar las complicaciones mencionadas anteriormente, comparado con pacientes que presentan episodios ocasionales de hemorragia vaginal en el las cuales el riesgo de parto pretermino no está descrito (5).

2.2.8. Bacteriuria Asintomática. Según reportes de la organización mundial de la salud (OMS) se demostró el beneficio del uso de antibióticos en la bacteriuria asintomática, debido a que su uso disminuye en estas pacientes la instauración de un parto pretermino. El uso de antibióticos en la bacteriuria asintomática ha mostrado un impacto en la reducción de la tasa de parto pretermino y de recién nacidos de bajo peso. La mortalidad fetal elevada en pacientes con infección de vías urinarias se ha relacionado con alteraciones placentarias y fetales no infecciosos que pueden presentarse de manera conjunta con bacteriuria y piuria; esta evidencia muestra que la bacteriuria puede ser el causante, de resultado perinatal adverso (18).

2.2.9. Enfermedad Periodontal. La enfermedad periodontal y los patógenos de la cavidad oral en líquido amniótico se han encontrado asociados con

múltiples eventos obstétricos adversos, dentro de los cuales podemos incluir: bajo peso al nacer, parto pretermino, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), preeclamsia y óbito (19). Los microorganismos encontrados a nivel de la cavidad oral y desencadenan enfermedad periodontal, así como en el parto pretermino son: *Treponema denticula*, *Porphyromonas gingivalis*, *actinomyces comitans*, *Actinobacillus*, *Fusobacterium nucleatum* *Bacteroides forcythus* (20).

En una revisión sistemática sobre la enfermedad periodontal y resultados obstétricos adverso los cuales evaluaron 23 estudios observacionales y 2 ensayos clínicos aleatorizados, y encontraron que 15 de estos 25 estudios demarcaban una relación (OR de 1,1 a 20) entre la enfermedad periodontal y el resultado obstétrico adverso (21).

La enfermedad periodontal puede causar un parto pretermino por translocación bacteriana de los patógenos periodontales a la unidad feto placentaria o por acción directa sobre los mediadores inflamatorios de origen periodontal. Una opción y explicación razonable, es que la existencia de enfermedad periodontal como un indicador de individuos que presentan predisposición genética y una respuesta local o sistémica exagerada frente distintos estímulos (21, 22).

2.3. Factores Genéticos. La evidencia sugiere que existe una predisposición genética de la madre a desencadenar un parto pretermino. Encontrando que el parto pretermino se presenta más frecuentemente en algunos grupos étnicos y familiares (23). Existe evidencia de peso sobre el aumento del parto pretermino si la madre ha sido resultado de un parto antes del término. De tal forma este riesgo se aumenta si hay antecedentes de parto pretermino en familiares en primer grado de la madre. Análisis de segregación y otros estudios han logrado identificar genes que conllevan a que la madre presente mayor susceptibilidad genética a desarrollar parto pretermino. A pesar de esto, los factores

ambientales en torno al parto antes del término influyen más que los factores genéticos maternos (23).

En las mujeres de etnia afroamericana se ha conocido clásicamente un riesgo incrementado de parto prematuro. Se han observado diferencias en las tasas de los factores de riesgo epidemiológico para este grupo, pero también se han identificado polimorfismos genéticos como por ejemplo la susceptibilidad del cromosoma 7 (24). Aquellas mujeres y fetos con ciertos polimorfismos en los genes responsables de la regulación de la inmunidad innata presentan mayor riesgo de parto pretérmino y de RPM. También se han relacionado los polimorfismos en los genes de la IL 1, $FTN\alpha$, IL 6; IL8, así como interacciones entre los genes y el ambiente (25).

2.3.1. Características Demográficas. Factores como la raza y edad materna se encuentran directamente implicados a que la madre presente un riesgo incrementado de parto pretermino. Múltiples estudios han mostrado que existe una relación causal de parto pretermino en mujeres de raza afroamericana no hispanas las cuales tienen una mayor prevalencia de parto pretermino en comparación con las mujeres de raza blanca no hispanas. También se ha logrado identificar una mayor tasa de partos pretérminos en los extremos de las edades maternas (5).

2.3.2. Estilos de vida. Existen múltiples mecanismos por los que la actividad física de alto rendimiento por parte de la madre podría elevar las tasas de parto pretermino, ocasionando una disminución de la perfusión sanguínea a nivel del útero y la consecuente elevación de los niveles de las hormonas de estrés. Por lo que no se ha logrado identificar una clara relación causal entre la actividad física materna y el parto pretermino (26). Con respecto a la dieta existe una falta de evidencia de la relación del parto pretermino con el efecto de la dieta en la gestación. Los suplementos de proteínas isocalóricas ni los suplementos energéticos balanceados de proteínas y energía afectan las tasas de partos pretérminos (27).

Los extremos de peso o de índice de masa corporal antes del embarazo se han logrado asociar como un factor de riesgo de parto pretermino (28). La fuerza de esta asociación no ha sido bien definida, por ejemplo, el bajo peso antes de la concepción podría estar sesgado por el nivel socioeconómico, la raza y la ganancia de peso durante la gestación (29).

Las mujeres con índice de masa corporal por encima de 30 kg/m², presentan un mayor riesgo de parto pretermino iatrogénico debido a complicaciones secundarias, como hipertensión, diabetes entre otras. La obesidad previa al embarazo también aumenta el riesgo de RPM (29).

2.3.3. Tabaquismo. El consumo diario por parte de la madre de 1 a 9 cigarrillos, se asoció con un odds ratio de 1.1 (IC 95% 1,1-1,2) para la prevención del parto pretermino, pero el consumo mayor de 10 cigarrillos eleva el riesgo de desencadenar un parto pretérmino (11). este efecto se puede explicar por las tasas elevadas de complicaciones asociadas a la ingesta de cigarrillos, como el DPPNI (desprendimiento de placenta normoinsera), RPM y RCIU. Sin embargo, esta asociación persiste pese al ajuste de los factores de confusión, sugiriendo de este modo que el tabaquismo podría tener un efecto directo sobre el parto pretermino espontaneo (11).

2.3.4. Consumo de sustancia toxicas. Se ha encontrado que pacientes consumidores de cocaína, presentan 4 veces más riesgo de desarrollar un parto pretermino. El alcohol y el tolueno son otros tóxicos que se asocian a riesgo incrementado de parto pretermino en un 25 -63% (30).

2.3.5. Estrés. Hay evidencia de que el estrés materno y fetal activa la producción CRH a nivel de las membranas fetales, placenta y decidua. La CRH aumenta la producción local de prostaglandina, lo que conlleva al inicio de las contracciones uterinas (31). El estrés psicosocial es un riesgo modesto para parto pretérmino. Aunque el soporte social durante el embarazo resulta en

mejoras en el resultado psicosocial inmediato, no se ha demostrado significativamente la reducción del parto pretérmino sometida a estrés (32).

2.3.6. Factores cervicales y uterinos. Un cérvix corto medido por ultrasonografía transvaginal ha sido asociado con un riesgo incrementado para parto pretérmino. Cérvix corto es definido como una medida inferior de 25 mm, usualmente antes de las 24 semanas (2).

2.3.7. Cirugía cervical. Los procedimientos ablativos y excisionales para el manejo de neoplasias intraepiteliales cervicales NIC, se han relacionado con un aumento en el riesgo de aborto tardío o parto pretérmino. Esto ocurre cuando una gran cantidad de colágeno es resecada durante la conización cervical, conllevando a una disminución de la potencia contráctil del cérvix y aumentando la susceptibilidad de éste al parto pretérmino. Además, la extirpación de las glándulas cervicales productoras de moco genera la interrupción de la barrera que provee el moco cervical ante una infección ascendente. Esta cirugía incrementa la dificultad de la plasticidad del cuello uterino, provocando el incremento de RPM (5).

2.3.8. Malformaciones uterinas. Las malformaciones congénitas y adquiridas de la cavidad uterina, se asocian aun mayor riesgo, de parto pretérmino, y este va a depender de cada anomalía en específico. El útero bicorne se ha relacionado con una tasa de parto antes del término del 17%. La relación entre el parto pretérmino y la miomatosis uterina es compleja y se ha basado en estudios observacionales, por ejemplo, miomas de más de 5 centímetros aparecen como un factor de riesgo para desencadenar parto pretérmino (5).

2.3.9. Enfermedad autoinmune. La enfermedad tiroidea autoinmune o la enfermedad inflamatoria intestinal, se ha asociado a un incremento del parto pretérmino espontáneo (33).

2.3.10. Anemia. Niveles de hemoglobina inferiores de 9.5 gramos por decilitro se han asociado a un mayor riesgo de parto pretérmino secundario a un

incremento de la CRH dada por la hipoxia y el aumento de la secreción de noradrenalina debido al déficit de hierro. La anemia en el tercer trimestre no se suele asociar a parto prematuro debido a que generalmente refleja la expansión normal del volumen plasmático (34).

2.4. PREVENCIÓN DEL SÍNDROME DE PARTO PRETÉRMINO

En cuanto a la prevención de este síndrome contamos con diferentes opciones como: progesterona, cerclaje cervical y más recientemente se ha introducido en la práctica clínica el pesario cervical. Los cuales han demostrado resultados similares en cuanto a prolongación del embarazo.

En cuanto al uso de la progesterona según el estudio de Hassan y cols. Se logró demostrar que 200 mgs de progesterona vía vaginal administrados en mujeres con una cervicometría menor de 15mm en segundo trimestre redujo la tasa de parto pretérmino en pacientes menores de 34 semanas en un 44% (4).

Según el estudio, Pesario Cervical para evitar prematuridad (PECEP) el uso del pesario es un método efectivo y seguro para evitar los nacimientos pretérmino en pacientes asintomáticas disminuyendo la tasa de parto antes de la semana 34 a un 6% en comparación con el manejo expectante el cual se encontró en un 27% (35).

Parto pretérmino es la principal causa de mortalidad y morbilidad neonatal y la mayor causa de hospitalización ante parto. En los estados unidos, aproximadamente 12% de todos los nacidos vivos ocurren antes del término, lo que correspondería a un promedio de 13 millones de nacimientos (1), (2), (3) Los partos pretérmino cuentan el 70% de muertes neonatales y 36 % de muertes infantiles, así como del 20-25% de casos de secuelas neurológicas a largo plazo (36); que incluyen parálisis cerebral, morbilidad respiratoria, ceguera, sordera y enfermedad cardiovascular (3). Un reporte del 2006 del instituto de medicina de

Estados Unidos, estimo que el costo anual de parto pretérmino en este país es de \$26,2 billones o más de \$51,000 dólares por recién nacido prematuro (1).

Las tasas de nacimientos antes del término (entendiéndose como nacimientos ocurridos antes de las 37 semanas de gestación por 100 nacidos vivos, han venido presentando un incremento en los últimos 16 años, de más de un 20%, entre 1990 y 2006 (2). Además, provoca aproximadamente 1 millón de muertes cada año; el riesgo de muerte neonatal disminuye a medida que nos acercamos al término de la gestación, por lo cual la relación es inversa (1). Por otro lado, a menor edad gestacional ocurren consecuencias graves para el producto pretérmino, con riesgos a corto plazo (muerte, hemorragia intraventricular, enfermedad de membrana hialina, enterocolitis necrotizante, entre otras) y secuelas a largo plazo como: (déficit del desarrollo psicomotor, incremento del riesgo de morbilidades crónicas en la etapa adulta) (5).

El diagnóstico de parto pretérmino es basado generalmente en criterios clínicos de contracciones uterinas regulares acompañado por cambios cervicales sea dilatación, borramiento, o ambos (2).

El parto pretermino presenta múltiples clasificaciones y de estas, las más utilizadas son:

De acuerdo a la edad gestacional, la organización mundial de la salud la clasifica en (5).

1. Pretérmino moderado a tardío 32 a 36 semanas
2. Muy pretérmino 28 a 32 semanas
3. Extremadamente pretérmino < de 28 semanas

De acuerdo al centro de prevención y control de enfermedades de Estados Unidos:

1. Pretérmino: <37 semanas
2. Pretérmino tardío: 34 a 36 semanas

3. Pretérmino temprano: <34 semanas

2.5. FISIOPATOGENIA

Generalmente un 70% de los partos que se presentan antes del término y que ocurren de manera espontánea son el resultado de una amenaza de parto pretérmino. Por otro lado, la intervención por problemas maternos y fetales genera el 30% restante (1).

Existen 5 mecanismos patogénicos primarios que llegan a una vía final que acabará en un trabajo de parto pretérmino espontáneo (5):

- Activación prematura del eje hipotálamo – hipófisis- adrenal (HHA) materno y fetal.
- Respuesta inflamatoria exagerada a una infección
- Desprendimiento de placenta
- Distensión uterina patológica
- Cambios micro estructurales del cérvix durante la gestación

2.4.1. Activación prematura del eje hipotálamo – hipófisis- adrenal (HHA).

El estrés es un factor común que provoca una serie de respuestas evolutivas tanto en el feto como en la madre (31).

Los mecanismos por los cuales se produce la activación del eje HHA para desencadenar el parto pretérmino incluyen:

- Incremento de la producción placentaria y liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), aparece con el fin de desencadenar el inicio del trabajo de parto.
- Incremento de la liberación de la hormona adrenocorticotrófica hipofisiaria (ACTH). Está, activa la producción de prostaglandinas y estrógenos

placentarios que pueden provocar una hipersensibilidad a nivel del miometrio y desencadenar un trabajo de parto (31).

2.4.1.1. Hormona Liberadora De Corticotropina (CRH). Tiene un papel importante tanto en el parto a término como en el parto pretérmino. La CRH se produce en el hipotálamo, pero durante el embarazo es producida también por el tejido trofoblástico (5).

Esto estimula la secreción hipofisiaria de ACTH que a su vez conlleva la liberación de cortisol por la glándula suprarrenal. En el eje materno HHA, el cortisol inhibe la CRH hipotalámica y la liberación de la ACTH hipofisiaria, creando una retroalimentación negativa. En contraste, el cortisol promueve el incremento de los niveles de CRH en el compartimento membrana- decidua-trofoblasto. La CRH, por otro lado, establece la activación del eje HHA materno y fetal, estableciendo una potente reacción de estimulación positiva (5).

La CRH también estimula la producción de prostaglandinas a nivel de la decidua, amnios y corion. Por otra parte, las prostaglandinas activan la liberación de CRH a nivel de la placenta incrementando de este modo la producción de esta última (4).

En un embarazo sin factores de riesgo para parto pretermino. Se conoce que la maduración del eje HHA fetal y el desarrollo de la glándula suprarrenal fetal inicia su desarrollo a partir del segundo trimestre del embarazo, debido a un aumento fisiológico del cortisol y una liberación sostenida de CRH por la unidad placentaria. El efecto de la CRH se aumenta al final de la gestación debido a la disminución de los niveles en sangre materna de las proteínas asociadas a CRH (2).

El aumento de las prostaglandinas finalmente conlleva a desencadenar el parto a través de la formación de proteasas del tracto genital (MMPs) y eleva las propiedades contráctiles del miometrio. (5).

Estudios in vitro en células a nivel del miometrio, han logrado demostrar que las prostaglandinas actúan incrementando la expresión del receptor A de progesterona. la isoforma A puede antagonizar los efectos anti-parto de la isoforma B. Esto sugiere que las prostaglandinas pueden bloquear la función de la progesterona. Por esto, las prostaglandinas pueden inducir el parto a cualquier edad gestacional. Si esto ocurre de forma temprana en la gestación aparecería el parto pretérmino (37).

Figura 1. Patogénesis Del Parto Prematuro; Activación Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal

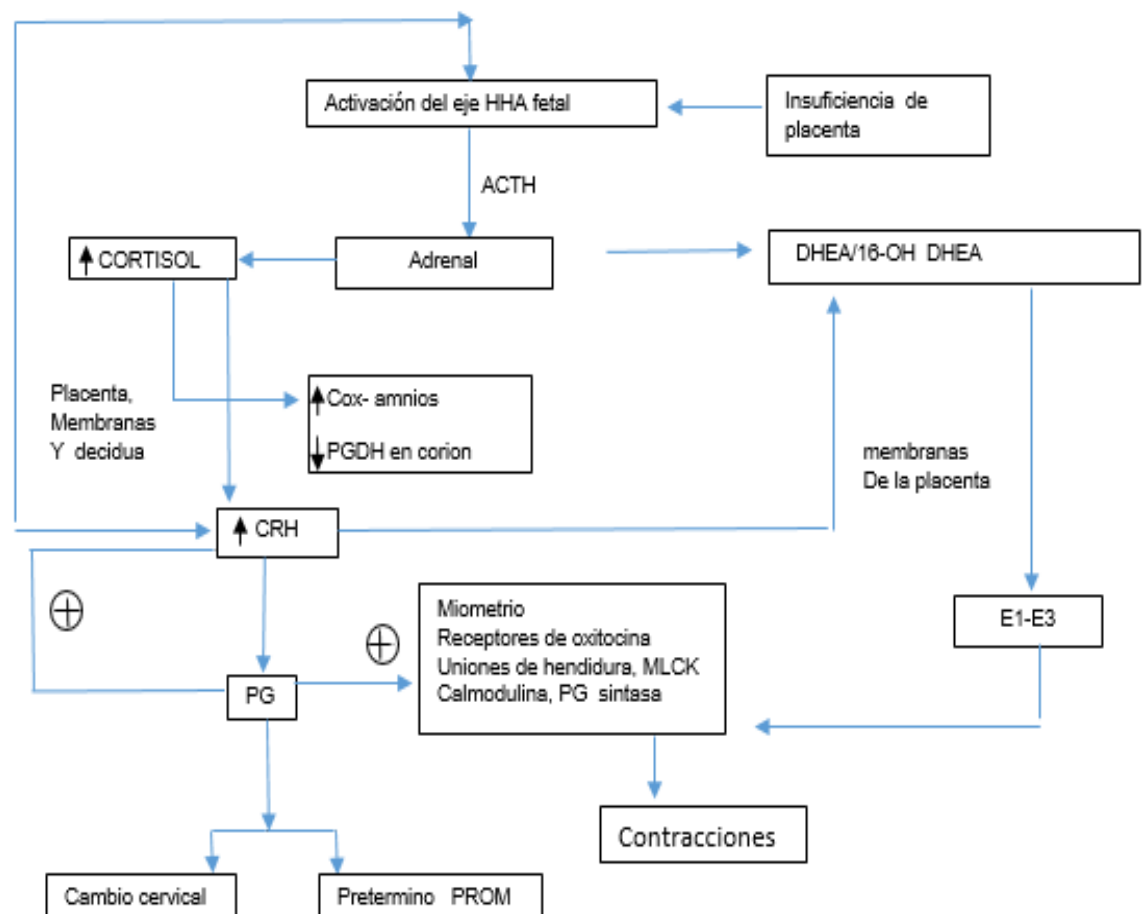


Figura adaptada de: Goya M. (5).

2.4.1.2. Estrógenos. La activación del eje HHA también genera el parto pretérmino debido a que la secreción de ACTH, estimula la síntesis de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA) a nivel de la glándula suprarrenal, el cual se convierte en 16-hidroxi-DHEA-s en el hígado fetal. Por otro lado, la CRH placentaria puede aumentar la producción de DHEA directamente. La placenta convierte estos precursores de andrógenos en estradiol (E2), estrona (E1) y estriol (E3), que, en presencia del receptor alfa de estrógenos, se produce la activación del miometrio por el aumento de receptores de oxitócina, de la formación de uniones de hendidura y la activación de prostaglandinas y enzimas responsables de la contracción a nivel muscular (38).

En el contexto de una infección inducida por stress fetal, es muy útil evaluar la relación cortisol/DHEA la cual, al mantenerse baja, sugiere que la infección asociada al parto pretérmino podría activar otras vías alternativas (38).

El valor predictivo de los niveles estrogénicos ha sido estudiado y evaluado en un estudio prospectivo en el que se realizaron detecciones consecutivas de estradiol salival. Se encontró niveles más elevados de estradiol en las semanas 24 y 34 en gestaciones únicas que finalizaron en parto pretérmino, en comparación a las que terminaron a término, además se logró identificar valores elevados de estradiol salival en ambos grupos, entre 3 y 4 semanas previas al inicio del trabajo de parto (39).

2.4.2. Respuesta Inflamatoria Exagerada A Una Infección. La inflamación es un proceso coordinado que ocurre con el fin de proveer protección al organismo. Cuando esto ocurre de forma controlada la inflamación es benéfica, lo contrario ocurre cuando se pierde su regulación, por lo que puede ser nociva para el organismo (40).

La unión de ligandos bacterianos a receptores toll-like (TLRs) en el corion, amnios, decidua, células placentarias y cervicales promueven la transcripción del factor Nfκappa-B que provoca una respuesta fetal y materna inflamatoria en personas

susceptibles a desencadenar un parto pretérmino (41). La activación de los TLRs depende no solo de la existencia de bacterias sino de un grupo de respuestas intracelulares, receptores modulares solubles y moléculas co-receptoras (5).

Esta respuesta producida por TLR conlleva a la presencia de neutrófilos, macrófagos activados y varios mediadores pro inflamatorios (IL-6 y 8; factor estimulante de colonias, de granulocitos, factor 2 estimulante de colonias y metaloproteasas). Los mediadores que inician esta respuesta son la interleuquina beta y el TNF, los cuales incrementan la producción de prostaglandinas logrando la inducción de la expresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2) a nivel del amnios y la decidua, por otro lado, bloquean la 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa (PGDH), enzima que se encarga de metabolizar las prostaglandinas a nivel del corion. Más aún; interleuquina 1 Beta y/o el TNF directamente potencian la expresión de varias metaloproteasas en el corion, amnios, cérvix y decidua para degradar la matriz extracelular de las membranas fetales y del cérvix (42).

Si embargo, la corioamnionitis se ha relacionado con una fuerte reacción decidual mediada por IL-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos que reclutan neutrófilos (CSF), con el poder de potenciar otras metaloproteasas (IL-1 beta y el TNF), que a su vez son las responsables de que se presente una ruptura prematura de membranas (RPM). El TNF alfa juega un fuerte papel, ya que provoca muerte celular (43). Los niveles elevados de TNF alfa y el aumento de apoptosis en las células epiteliales a nivel del amnios se han asociado con RPM (43).

La inflamación del corion también se relaciona con un incremento de la producción de IL-6 en la decidua y en las membranas que, a su vez, promueve la liberación de prostaglandinas y la expresión del CSF. La activación del complemento también juega papel importante (44).

En una revisión que incluyó 17 estudios con 6270 gestantes asintomáticas, estudio la elevación de los niveles de IL 6 a nivel de líquido amniótico y secreciones

cervicovaginales en el segundo trimestre; predijo un parto pretérmino con un OR 3,05 (IC 95% 2,00-4,67) y un OR de 4,52 (IC 95% 2,67 a 7,65), respectivamente (45). Aún más, las pacientes con inflamación intramniótica que acabarán en un parto pretérmino parecen tener un mismo patrón proteico a nivel del líquido amniótico, secreción cervico-vaginal y sangre materna materno. Las pacientes con corioamnionitis que desencadenaron en un parto pretérmino presentaron niveles altos de defensinas 1 y 2 de neutrófilos y calgranulina A y C. Teniendo en cuenta que 2 o más de estas proteínas tiene más del 90% de especificidad y sensibilidad para la detección de inflamación intramniótica. Aunque la evaluación de estos mediadores pro inflamatorios es factible, este tipo de pruebas no han sido suficientemente validadas para su aplicación clínica en la actualidad (38).

Figura 2. Respuesta Inflamatoria y Parto Pretérmino.

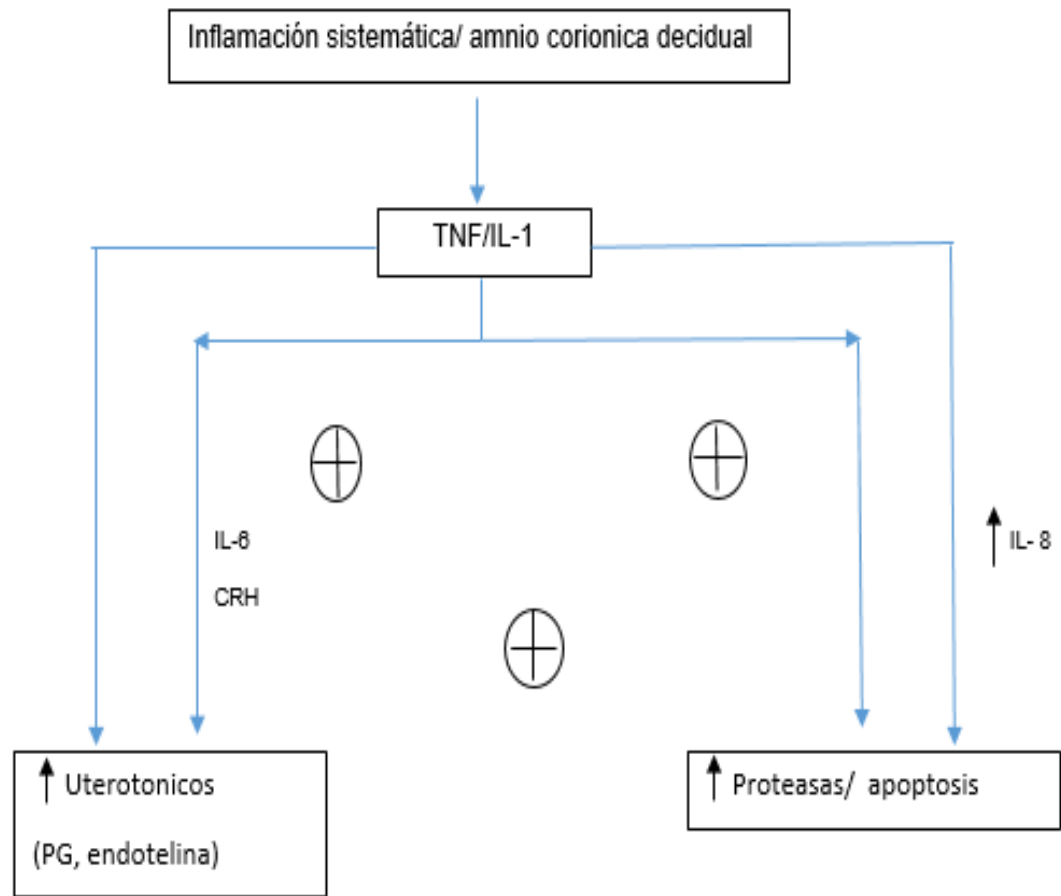


Figura: Adaptada de: Goya M. (5).

2.4.2.1. Bacterias. Estas tienen un papel directo en la patogénesis del parto pretérmino. Entre estas las *Pseudomona*, *Bacteroides*, *Staphilococcus*, *Streptococcus* y *Enterobacters*, causan el incrementode los niveles de elastasas y colagenasas que pueden degradar a las membranas fetales (39). Las bacterias también pueden producir fosfolipasas A2 y endotoxinas las cuales estimulan la fibra miometrial y pueden causar un parto pretérmino (39). Algunas técnicas que estudian el genoma en su totalidad, incluyendo la detección del gen 16es- RNA, han logrado una mejor comprensión del espectro de patógenos microbianos asociados al parto pretérmino (46).

2.4.2.2. Mediadores pro inflamatorios no relacionados con la infección. Las causas no infecciosas como la disminución del flujo sanguíneo a nivel de la placenta elevan la producción de mediadores pro inflamatorios, esto puede ser otro desencadenante a tener en cuenta debido a la elevada tasa de partos pretérmino observada en los crecimientos intrauterinos restringidos (CIR) (5).

2.4.3. Desprendimiento de placenta. Se encuentra asociado con un incremento del riesgo de parto pretérmino y RPM, el desprendimiento de placenta causa efectos nocivos a nivel de arterias espirales en la decidua presentándose clínicamente como una hemorragia vaginal o la formación de un hematoma retro placentario (5).

El parto antes del término se encuentra fuertemente relacionado con datos histológicos de daño y hemorragia a nivel de las arterias espirales maternas. Según un estudio de cohorte prospectivo, en el cual se realizaron estudios de genotipo de 500 gestantes caucásicas y 399 afroamericanas, evidenciaron la mutación en el factor V de Leiden y del angiotensinogeno-6G>A los cuales están relacionados positivamente con parto pretérmino. (OR 4,8; IC 95% 1,6-14,2 y OR 3,8 IC 1,3- 3,5, respectivamente) (47).

El resultado de una RPM acompañada de un desprendimiento prematuro de placenta se relaciona con una elevada concentración de factor tisular (Factor III de la coagulación, FT), a nivel de la decidua. Posterior a la hemorragia intrauterina en el desprendimiento de placenta, FT se une con el factor VIIa para generar un complejo que a su vez activa el factor Xa, que junto con su cofactor Va genera trombina.

El desprendimiento de placenta suele ir ligado a un proceso inflamatorio incluso en ausencia de infección. Múltiples estudios han logrado demostrar que las proteasas y las cadenas libres de hemoglobina activan la inmunidad innata, y de este modo aumentan el proceso inflamatorio, que conlleva a un parto pretérmino o una

ruptura prematura de membranas. Por otra parte, se ha identificado que la trombina es un activador de la interleuquina 8 (IL-8) en las células deciduales y de este modo estas sustancias proinflamatorias inducen la degradación de la matriz extracelular de las membranas fetales y por consiguiente una ruptura prematura de membranas (5).

Figura 3. Desprendimiento De Placenta Y Activación De La Cascada De Coagulación

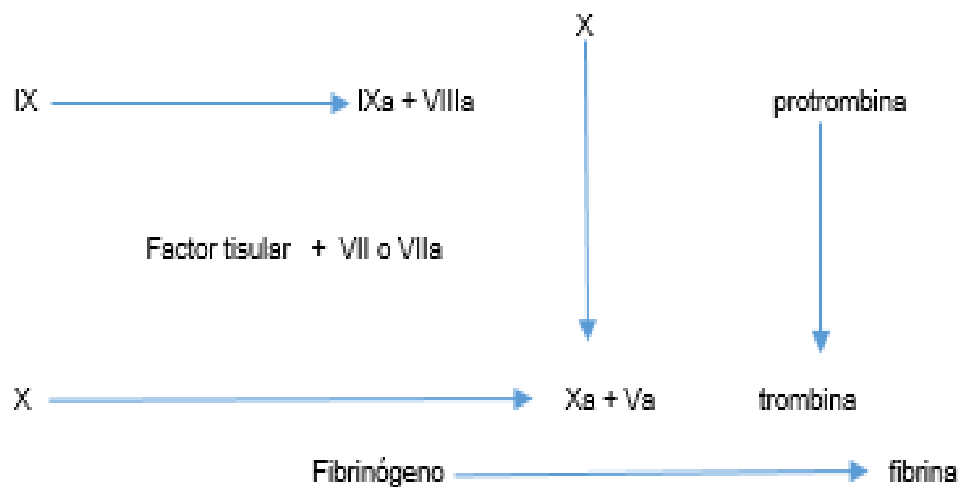


Figura adaptada de: Goya M (5).

Estudios in vitro han logrado demostrar que cantidades mínimas de trombina generadas por el proceso de coagulación pueden elevar la frecuencia, intensidad y tono de las contracciones a nivel de la célula miometrial (48). Esto explica los mecanismos por los cuales las gestaciones con parto pretérmino presentan episodios de hemorragias antes de desencadenar el parto.

La activación de la trombina (la cual es medida por niveles del complejo trombina-antitrombina en sangre), ha sido identificada en mujeres con amenaza de parto antes del término, como lo demostró un estudio piloto el cual evaluó 23 gestantes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino entre las 24 y 32 semanas, en las cuales se observaron niveles elevados del complejo trombina-antitrombina y

desencadenamiento de trabajo de parto en las 3 semanas siguientes a la identificación de estos complejos. (49).

2.4.4. Distensión uterina patológica. El polihidramnios y la gestación múltiple están claramente identificados como factores de riesgo para provocar un parto pretérmino (2). El estiramiento exagerado fibra miometrial provoca la formación de uniones de hendidura, sobreexpresión de receptores de oxitócina, producción de prostaglandina E2 y F2, también provoca la formación de miosinquinasa que preceden a las contracciones uterinas y a la dilatación del cérvix. La distensión miometrial también incluye la sobreexpresión de genes con una relevante participación en la inflamación y colagenosis (50).

La distensión del compartimiento fetal también contribuye a la activación miometrial debido a que se producen sustancias pro inflamatorias como consecuencia del excesivo estiramiento de las membranas fetales (50).

2.4.4.1. Cambio cervical patológico. La insuficiencia cervical se define como una dilatación y borramiento patológico del cuello útero no asociado con el parto y que conlleva a una pérdida gestacional no antes de las 20 semanas, así como un parto pretérmino (51).

La insuficiencia cervical por factores cervicales es un evento raro. Lo que ocurre es un acortamiento progresivo previo a la viabilidad que produce una activación de las vías hemorrágicas y de inflamación hasta el punto que existe máxima quiescencia miometrial y una actividad decidual antiproteasa máxima en decidua, líquido amniótico y membranas fetales; de este modo el cambio cervical se produce sin desencadenar un síndrome de parto pretérmino o una RPM (52).

Se conocen factores genéticos que causan un papel importante en el fenotipo del parto pretérmino. Un ejemplo, la expresión del alelo G-13 en el microsatélite de IL 10 observado con mayor frecuencia en mujeres con insuficiencia cervical comparado con los controles, sugiriendo de este modo que un incremento de

moduladores antiinflamatorios puede desencadenar en una insuficiencia cervical más que el fenotipo parto pretérmino y Ruptura prematura de membranas ante un fenómeno inflamatorio o hemorrágico (52).

Figura 4. Relación distensión uterina y parto prétermino

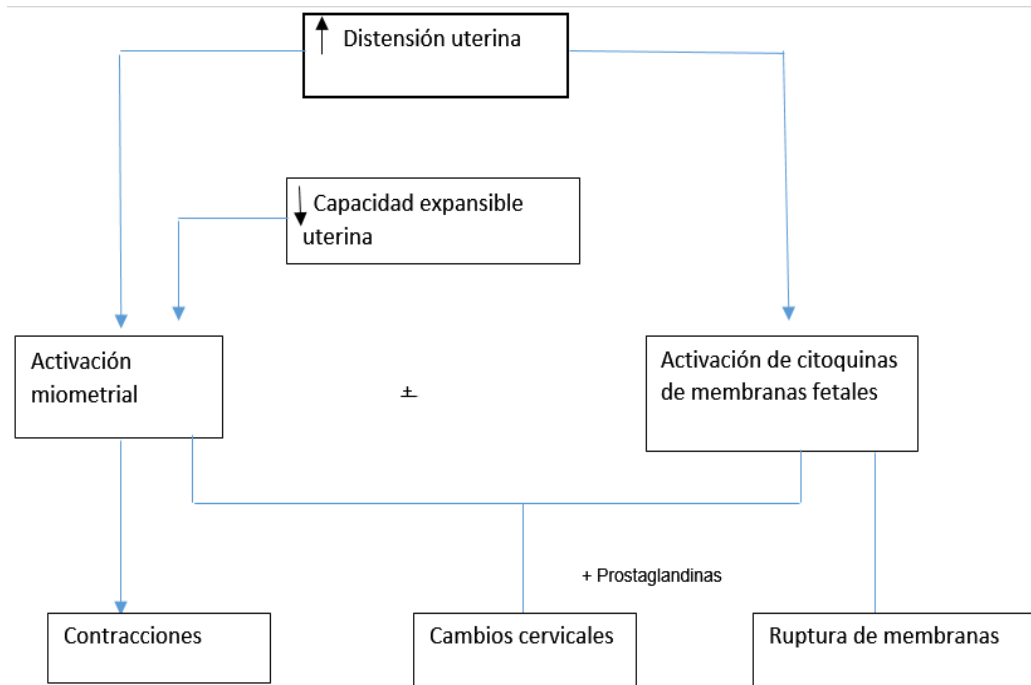


Figura adaptada de: Goya M (5).

2.4.5. Cambios microestructurales del cérvix durante la gestación. Uno de los principales enigmas en la fisiopatología del síndrome de parto pretérmino se atribuye a la complejidad del propio cérvix. Esta estructura notable, con sus funciones diametralmente opuestas, se compone de capas entrelazadas de colágeno que se remodelan independiente y progresivamente durante toda la gestación a través, presumiblemente, de procesos moleculares diferentes. Además, se ha entendido mucho menos sobre la consistencia cervical que sobre el acortamiento cervical (3). El ablandamiento se inicia poco después de la concepción y se produce progresivamente durante todo el embarazo. El testimonio de su importancia es que las contracciones uterinas

no afectan el nacimiento a término si el cuello es firme, por lo que un cérvix blando está asociado con el parto pretérmino, incluso sin contracciones (3).

2.5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

La incidencia de parto pretérmino en el mundo se ha mantenido estable a pesar de los esfuerzos realizados con el fin de reducir la tasa actual de nacimientos pretérmino. Por tanto, surge la imperiosa necesidad de desarrollar estrategias efectivas para tamizaje y prevención de parto pretérmino en la población de mujeres embarazadas, con o sin factores de riesgo (1), (2). En la actualidad se considera que un cuello uterino corto en el segundo trimestre es nuestro mejor predictor de síndrome de parto pretérmino (53), (54). Aunque el tratamiento de cérvix corto sigue siendo controvertido a pesar de más de 600 publicaciones en las últimas 2 décadas sobre la relación entre, síndrome de parto pretérmino, cuello uterino corto y las intervenciones propuestas (5).

Entre los diferentes métodos de tamizaje para parto pretérmino se encuentran:

2.5.1. Cervicometría. La cervicometría es el método de tamizaje para detección de pacientes con riesgo de parto pretérmino, aceptado por las diferentes sociedades a nivel mundial, por su bajo costo y reproducibilidad (55). A pesar de esto muchos estudios han demostrado que la cervicometría tiene un valor predictivo modesto y que los resultados dependen de la edad gestacional y el contexto de la paciente, por lo cual los valores deben ser ajustado a estas dos variables (56).

Existen tres tipos de abordaje para la medición de la longitud cervical: La ecografía transabdominal, ecografía transvaginal y ecografía transperineal (54). A pesar de que cada una de ellas tiene sus beneficios, la ultrasonografía cervical transvaginal ha demostrado ser una forma eficaz para medir la longitud del cérvix, a diferencia del abordaje transabdominal. Debido a que la primera no es afectada por la obesidad materna, posición del cérvix o la sombra generada por la presentación

fetal y además tiene la capacidad de detectar cambios de la longitud cervical después de realizar presión en el fondo uterino. En la actualidad se considera que la cervicometría es el método ideal para la medición de la longitud cervical (1, 55, 56).

Además, la ecografía puede identificar la presencia de otros marcadores ecográficos de riesgo para parto pretérmino: La presencia de sludge intraamniótico (un posible signo de colonización microbiana) y separación coriodecidual. (54).

Como hallazgo adicional, la embudización cervical adiciona apreciablemente el riesgo de parto pretérmino asociado a con un cuello corto. (1).

Utilizando la técnica ecográfica con el transductor colocado en el fornix anterior de la vagina y con una vejiga vacía, se obtienen mediciones con una variación inter observador de 5 a 10%, lo cual la hace un método diagnóstico muy confiable. Se considera que la cervicometría es la más corta de las tres medidas tomadas entre calipers localizados en el orificio cervical interno y externo.

Diversos estudios han demostrado que una longitud cervical menor de 25 mm a las semanas 20 de gestación o embudización del cérvix durante el segundo o tercer trimestre son signos evidentes de incompetencia cervical (36).

La recomendación según la Sociedad Americana de Ginecología y Obstetricia (ACOG) es realizar la cervicometría en pacientes con antecedente de parto prematuro entre las semanas 16 y 23 y entre las semanas 18 y 24 en pacientes de bajo riesgo y la posterior administración de progesterona en aquellas pacientes cuya cervicometría es igual o menor de 20 mm (54).

Conde et al. A través de una revisión sistemática y un meta-análisis que incluyó 40 estudios, donde evaluaron el valor predictivo de la cervicometría seriada versus la cervicometría realizada entre la semana 18 y 24. Concluyó que los cambios de la cervicometría con el tiempo, no son superiores al tamizaje entre semana 18-24, lo que sustenta la recomendación de la (ACOG) (36).

2.5.2. Fibronectina Fetal. Es una glicoproteína extracelular producida en la decidua y el corion, encontrada en líquido amniótico, tejido placentario y el componente extracelular de la decidua basal adyacente al espacio intervelloso placentario, es liberada posterior al daño de las membranas placentarias a través de un mecanismo inflamatorio o mecánico antes del nacimiento. La fibronectina fetal encontrada en secreciones cervicovaginales tiene un alto valor predictivo negativo para parto en las próximas 2 semanas en mujeres asintomáticas. (57). Esta normalmente presente en secreciones cervicovaginales antes de las 21 semanas de gestación. La presencia de esta glicoproteína en secreciones vaginales entre las semanas 24 y 34 de gestación ha sido asociada con parto pretérmino. Teniendo en cuenta que la presencia de fibronectina fetal en secreciones vaginales permite identificar pacientes con factores de riesgo de parto pretérmino, se ha tornado como un marcador clínico importante para trabajo de parto pretérmino. Aunque el colegio americano de obstetras y ginecólogos, recientemente público que no se debe realizar tamizaje con éste método, no debe ser utilizado rutinariamente en mujeres de bajo riesgo y asintomáticas debido a su bajo valor predictivo positivo (menor del 20%). Sin embargo, ha demostrado ser valioso en aquellas pacientes de alto riesgo (58). Estudios que han utilizado esta glicoproteína para evaluar el riesgo de parto pretérmino han sido realizados en pacientes con y sin signos de trabajo de parto pretérmino (58). Actualmente el test cualitativo provee un resultado positivo o negativo y es basado en un punto de corte de 50 ng/ml (58).

2.5.3. Elastografía. Métodos efectivos y reproducibles para la evaluación cuantitativa de las propiedades biomecánicas y de la microestructura del cuello uterino, pueden ser utilizados para predecir el éxito de la inducción del parto en embarazos a término, así como el riesgo de parto pretérmino espontáneo. De este modo el hallazgo de un cuello de consistencia dura puede correlacionarse con fallas en la inducción del parto. Por el contrario, un cuello

blando se relaciona con alto riesgo de presentación de parto antes del término (55).

Como se ha mencionado anteriormente, la identificación de pacientes en riesgo, es un pre-requisito esencial para tomar medidas y realizar intervenciones con el fin de prevenir el parto pretérmino y así mismo reducir sus consecuencias. (55)

La cervicometría, los factores maternos (edad, talla e historia obstétrica) y biomarcadores (fibronectina) permiten el cálculo de riesgo para parto pretérmino. La evaluación biomecánica del cuello uterino también puede ser utilizada para este propósito. Sin embargo, éstas técnicas aún no han sido establecidas en las guías de las principales sociedades de obstetricia a nivel mundial debido a la falta de estudios que sustenten estos métodos diagnósticos. (55)

La elastografía es un método diagnóstico basado en las propiedades biomecánicas del cuello uterino. Es una técnica de proyección de imagen por ultrasonido o resonancia magnética utilizada para detectar tejidos blandos anormales a través de los parámetros de elasticidad durante la compresión de aquéllos. Este método se basa en la identificación de áreas específicas del cuello uterino (59). El cuello es escaneado de la manera usual, a través de una mínima presión realizada con el transductor. Al deformar el tejido cervical (Figura 5). Un software especializado es utilizado para producir un mapa de color que describe la deformación del tejido con respecto al tejido circundante. Utilizada inicialmente para el diagnóstico de cáncer y aplicado en diferentes campos de la medicina, como cardiología, ginecología, urología, endocrinología. (60)

Este método utiliza una combinación de ondas sonoras con imágenes a través de resonancia magnética, con el fin evaluar las propiedades de los tejidos blandos. Al igual que la ultrasonografía, estudia las características elásticas del tejido (59).

En esta técnica se incluyen varias maneras de alcanzar la compresión controlada del tejido blando que se necesita para la proyección de imagen, como usar el mismo transductor transvaginal del ecógrafo para comprimir el cuerpo uterino y el cérvix, o inflar un globo intravaginal para comprimir y producir los cambios necesarios con el fin de que el elastógrafo pueda interpretarlos. (60)

Al ser utilizado a nivel del cérvix la elastografía proporciona una medida directa de incompetencia cervical, utilizada para calcular el factor de riesgo que desencadena parto pretérmino, esto debido a que las características de la rigidez del cérvix se relacionan más de cerca con la capacidad cervical que las medidas actuales (cervicometría) (16).

La mayor ventaja de la elastografía es su facilidad en la realización, a pesar de que se requiere un software altamente especializado (Figura 6), las desventajas son que las medidas son dependientes de la presión realizada con el transductor por parte del operador, y por tanto no hay control para la variabilidad ni para estandarización (59).

Figura 5. Técnica De Compresión Cervical Durante La Elastografía.

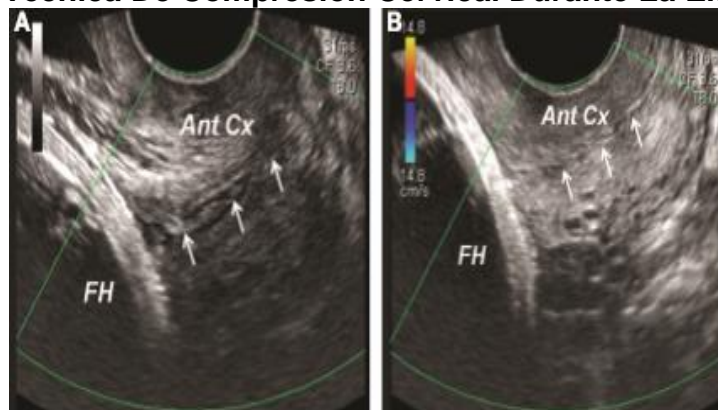


Imagen tomada de: Arrigo Fruscalzo (60).

Figura 5. El transductor vaginal es posicionado en la mitad del plano sagital del cuello uterino. Se procede a realizar dos ciclos de (A) compresión suave y (B) relajación en el eje longitudinal del cérvix.

Figura 6. Software utilizado en la técnica de Elastografía 1.



Imagen tomada de: Arrigo Fruscalzo (60).

Figura 7. Software utilizado en la técnica de Elastografía 2.



Imagen tomada de: Arrigo Fruscalzo (60).

2.5.4. Índice De Consistencia Cervical (ICC). Es un método ultrasonográfico realizado por vía transvaginal, descrito recientemente por Parra-Saavedra y colaboradores en el año 2011(61). En respuesta al interés de estudiar los cambios cervicales que se producen previos a la aparición del acortamiento cervical y por tanto siendo útil como predictor del parto pretérmino. Esta técnica presenta una especificidad del 97,1%; 98,4% y 99,8% en pacientes con ICC por debajo del percentil 5 para parto pretérmino antes de la semana 32-34 y 37 respectivamente (61).

Para determinar el ICC se deben realizar 5 pasos:

- Cervicometría utilizando técnica convencional evitando una excesiva compresión en el labio anterior del cérvix.

- Una vez los calipers han sido colocados se divide la pantalla en dos ventanas. En la ventana izquierda se muestra la imagen de la cervicometría y en la ventana derecha de la pantalla se evidencia en tiempo real el desplazamiento cervical secundario a una presión suave y progresiva de este, hasta que no se acorte más su diámetro anteroposterior. Para determinar el punto en el cual se observó el mayor acortamiento del diámetro antero posterior la función cineloop debe ser usada.
- El punto medio de una línea que corre a lo largo del eje longitudinal del cérvix es calculado en cada lado de la pantalla
- El diámetro anteroposterior es medido a cada lado de la pantalla, perpendicular al eje longitudinal del cérvix a través del punto más anterior del labio superior y el más posterior del labio inferior del cérvix.
- El diámetro AP del lado izquierdo se divide entre el lado derecho, este resultado se multiplica por 100 para obtener el ICC ($ICC = (AP' / AP) \times 100$). (61).

De acuerdo con lo observado por Parra- Saavedra, el cuello del útero se ablanda antes de que se acorte. Este es un hallazgo importante porque los cambios en la longitud cervical pueden ser una característica tardía, mientras que cambios en la microestructura de cuello uterino y en la concentración de agua durante el proceso de maduración cervical se podrían detectar con la técnica de ICC (61).

Figura 8. Técnica de ICC - A

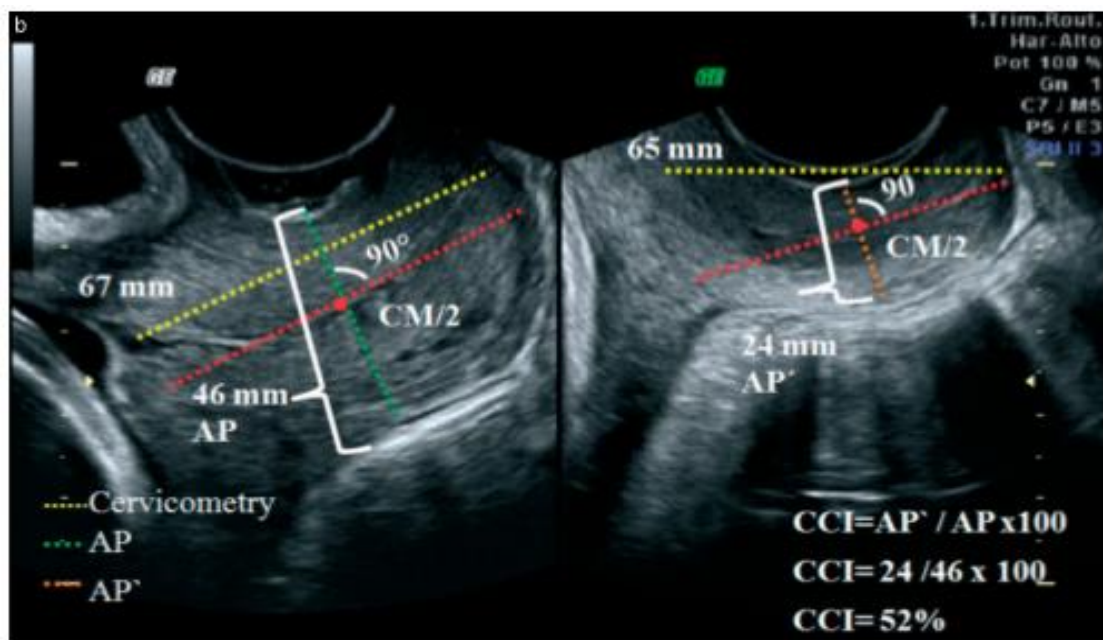


Imagen tomada de M.Parra-Saavedra (61). M.Parra-Saavedra

Figura 9. Técnica de ICC - B

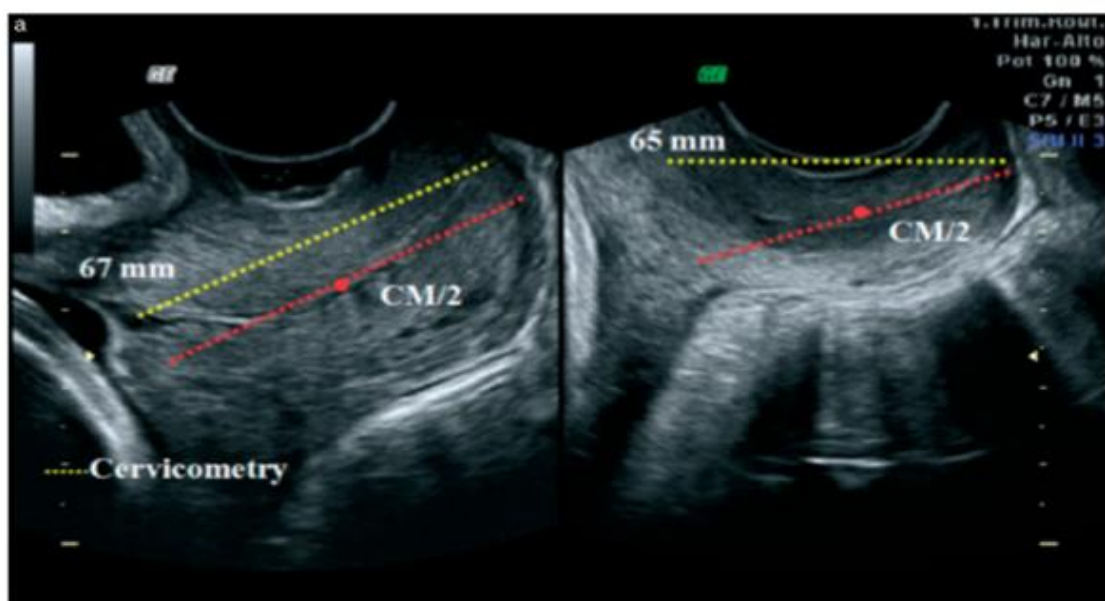


Imagen tomada de M.Parra-Saavedra (61). M.Parra-Saavedra

2.5.5. Factor Cervical De Crecimiento Similar A La Insulina Fosforilado Unido A Proteína – 1 (Phigfbp1).

Los factores de crecimiento similar a la insulina y sus proteínas de unión son importantes para el crecimiento fetal y placentario. El **(phIGFBP1)** es una proteína de gran tamaño sintetizada a nivel de las células endometriales de la decidua durante el embarazo. La injuria tisular provocada por las contracciones uterinas en el parto pretérmino pueden resultar en la liberación y acumulación del **(phIGFBP1)** a nivel de las secreciones cervicales. Este test junto con la fibronectina fetal ha demostrado predecir parto pretérmino en aquellas mujeres con membranas intactas. (62).

Conde y Romero realizaron un metaanálisis que incluyó 43 estudios donde evaluaron la efectividad del **(phIGFBP1)** para predecir parto pretérmino en mujeres con y sin sintomatología de parto pretérmino. Llegaron a la conclusión de que el uso clínico predictivo de este test para parto pretérmino, es la capacidad de identificar a aquellas mujeres con antecedente de parto pretérmino que presentarán parto en las próximas 48 horas a 7 días. Esto con el propósito de guiar el uso racional de corticoides antenatales y el uso de agentes tocolítico a pacientes sin antecedentes de parto pretérmino. Además, es capaz de identificar mujeres asintomáticas con riesgo aumentado de parto antes de las 34 y 37 semanas de gestación, con el fin de establecer una intervención preventiva adecuada (62).

2.6. PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO

La prevención del parto pretérmino entendido como un síndrome en el que participan diferentes elementos, se puede realizar en 3 niveles de acuerdo al momento de actuación (5).

2.6.1. Prevención primaria. Son las diferentes acciones que buscan eliminar o disminuir los factores de riesgo para la prematuridad ejemplo: el uso del cigarrillo, índice de masa corporal bajo, anemia materna, consumo de tóxicos, depresión, entre otros

2.6.2. Prevención secundaria. Es la detección precoz del riesgo de parto prematuro antes de que aparezcan los síntomas, en este se incluyen parámetros clínicos como la historia obstétrica y parámetros ecográficos y bioquímicos. Este sistema de tamizaje debe iniciar una serie de intervenciones eficaces para concluir que es posible realizar una prevención secundaria (5).

2.6.3. Prevención terciaria. Pretende disminuir el impacto negativo del proceso una vez que inician los síntomas del parto pretérmino mediante la aplicación terapéutica a distintos niveles (5).

2.6.3.1. Progesterona. Fue aislada y caracterizada en 1934 y su acción sobre la quiescencia miometrial fue reportada por primera vez en 1954, desde el 2003 hasta el 2011 muchos estudios han evaluado el efecto tanto de la 17 α hidroxiprogesterona caproato (17p) administrada por vía intramuscular o la progesterona natural administrada por vía vaginal u oral para la prevención del parto pretérmino (63).

Mecanismo de acción: en general la evidencia ha demostrado estar a favor de 2 mecanismos propuestos (63).

Tabla 4. Mecanismos propuestos de acción reportados para progestágenos en la prevención del parto pretérmino

Estimula la transcripción de ZEB 1 y ZEB 2 el cual inhibe la conexina 43 que es un (gap- junction) y el gen del receptor de oxitocina
Disminución en la síntesis de prostaglandinas, producida por las membranas fetales como respuesta a un proceso infeccioso
Cambios en la expresión de receptor de progesterona A y B con el fin de mantener la relajación miometrial
Incrementa la producción de receptores de progesterona en el miometrio

Continuación tabla 5. Mecanismos propuestos de acción reportados para progestágenos en la prevención del parto pretérmino
Interfiere con la regulación de genes mediados por cortisol expresados por la placenta
Reduce la degradación del estroma cervical
Modifica la barrera cervical evitando infección proveniente de flora vaginal
Reduce la frecuencia de contracciones en el miometrio
Atenúa la respuesta decidual a la hemorragia e infección
Altera la síntesis de estrógenos por parte de la placenta y membranas fetales

Tabla 3: referencia 64

La administración de progesterona vaginal a mujeres con cuello corto es una intervención segura y eficaz para prevenir parto pretérmino, mortalidad y morbilidad neonatal. El uso de este medicamento en mujeres con un cuello menor de 25mm antes de las 25 semanas está asociado con una reducción significativa y sustancial del riesgo de parto pretérmino entre las semanas 28 a 35 de gestación. Así mismo de síndrome de distress respiratorio, morbilidad - mortalidad neonatal, admisión a unidad de cuidados intensivos neonatales y ventilación mecánica (64).

Estos efectos benéficos han sido observados en mujeres con gestación única con o sin historia de parto pretérmino espontaneo y no difieren significativamente del valor de la longitud cervical (64).

El número de pacientes requeridos a tratar para prevenir un caso de parto pretérmino o resultados perinatales adversos va de 10 a 19 mujeres. El número necesario para detectar una paciente con riesgo de parto pretérmino antes de la semana 34 de gestación en el grupo de tamizaje es de 125 y 225 para prevención de 1 caso de morbi-mortalidad neonatal (65).

Figura 10. Algoritmo para el uso de progesterona en la prevención del parto pretérmino

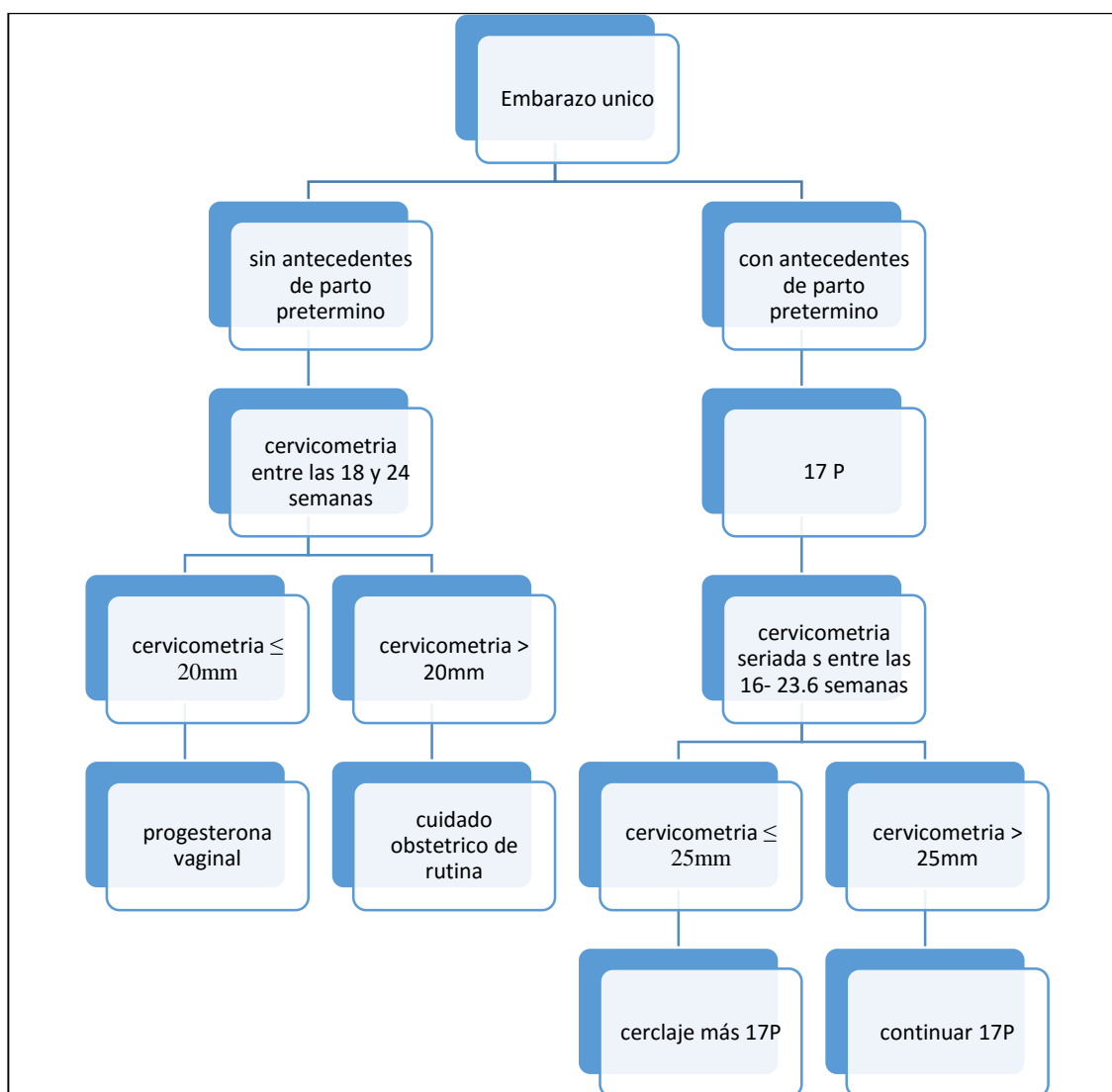


Figura adaptada de Vincenzo Berghella (63).

La combinación de longitud cervical y progesterona vaginal es una intervención costo efectiva que previene el parto pretérmino, la morbilidad y mortalidad neonatal asociada, lo cual representa una reducción anual de aproximadamente 30.000 nacimientos pretérmino antes de las 34 semanas de gestación, y de 17.500 casos de morbilidad y mortalidad neonatal. En resumen, hay suficiente evidencia para recomendar un tamizaje con longitud cervical entre las 18 a 24

semanas en mujeres con embarazo único y ofrecer progesterona vaginal a aquellas con una longitud cervical menor o igual a 25mm independiente de la historia obstétrica (64, 66, 67).

2.6.3.2. Cerclaje. El cerclaje cervical para la prevención de la insuficiencia cervical se introdujo inicialmente en la década de 1950. Desde entonces, tanto sus aplicaciones técnicas y su utilidad clínica se han ampliado. El cerclaje Inicialmente fue utilizado en mujeres con diagnóstico de insuficiencia cervical (IC), la cual fue definida como la historia de dilatación cervical indolora, lo que lleva a pérdidas gestacionales recurrentes en ausencia de otra causa (68). Posteriormente su uso se extendió en aquellas mujeres consideradas de alto riesgo para pérdidas en el segundo trimestre y parto pretérmino espontáneo, además en mujeres con factores como: embarazos múltiples, anomalías uterinas, historia de trauma cervical y acortamiento cervical observado en cervicometría. Sin embargo, el uso y la eficacia del cerclaje en estos grupos de pacientes es altamente controversial debido a que hay contradicciones en los resultados de estudios aleatorizados y meta-análisis (69).

De acuerdo a (ACOG) existen tres indicaciones de cerclaje en la actualidad (70).

1. Historia clínica: antecedente de 1 o más pérdidas gestacionales en el segundo trimestre relacionadas a dilatación en ausencia de dolor, trabajo de parto o DPPN, y pacientes con antecedente de cerclaje previo asociado a dilatación no dolorosa en el segundo trimestre.
2. Ultrasonido: Embarazo actual único, con antecedentes de PP espontaneo antes de las 34 semanas y cuello corto menor de 25mm antes de las 24 semanas.
3. Cambios en el examen físico: Hallazgo de dilatación cervical no dolorosa en el segundo trimestre (70, 71).

El cerclaje indicado por historia clínica por lo general se coloca alrededor de las 13 a 14 semanas gestación. Sin embargo, el tiempo óptimo para su aplicación es

variable de acuerdo a las características de la paciente y su historia clínica (68). Teniendo en cuenta que, el primer trimestre del embarazo temprano presenta el mayor riesgo de aborto espontáneo. Se aconseja evitar la colocación de cerclaje indicado por historia clínica antes de las 12 semanas (72).

Por otra parte, retrasar el procedimiento hasta el segundo trimestre temprano, permite una mejor evaluación anatómica fetal y la detección de aneuploidía fetal (por ejemplo, la biopsia de vellosidades coriónicas o el ADN fetal libre en sangre materna). Según datos obtenidos de la base de datos Cochrane en el 2014 se concluyó que no hay evidencia de que el cerclaje es una intervención eficaz para la prevención de nacimientos prematuros y la reducción de morbilidad y mortalidad neonatal (73).

Por otra parte, un estudio de cohortes retrospectivo realizado en el 2016 por Nicolaides et al (74). Demostró que el tratamiento con cerclaje cervical en embarazos gemelares con cuello uterino corto puede reducir la incidencia de parto prematuro. Cabe anotar que los resultados de este estudio al final no fueron concluyentes debido a que no se encontraron diferencias significativas en: edad materna, índice de masa corporal, tabaquismo, técnicas de reproducción asistida, paridad y parto prematuro previo (74).

El cerclaje es una opción de manejo quirúrgico para la incompetencia cervical, el cual se puede realizar por vía transvaginal y transabdominal (75). Las superioridades de una técnica sobre otra no han sido establecidas. (70).

Técnica de Shirodkar: Vithal Nagesh Shirodkar describió por primera vez su técnica de cerclaje en la celebración de los 50 años de la sociedad francesa de ginecología en junio de 1951, en el cual demostró la colocación de una ligadura cervical utilizando tres hebras de catgut, posterior a esto se dio cuenta que por su absorción natural esta sutura resultaba ser inapropiada para este procedimiento. Por lo cual decidió modificarla utilizando la fascia lata de la paciente y extrayendo una porción de esta para lograr la ligadura del cérvix (76). Esta modificación fue

exitosa en las mujeres con pérdidas en segundo trimestre y publicada en el año 1955, desde entonces esta técnica ha tenido múltiples modificaciones y en la práctica moderna consiste en: lograr la disección de la mucosa vesico – cervical y posterior a esto colocar una sutura no absorbible lo más cercana posible al orificio cervical interno (76).

Figura 11. Técnica de Shirodkar

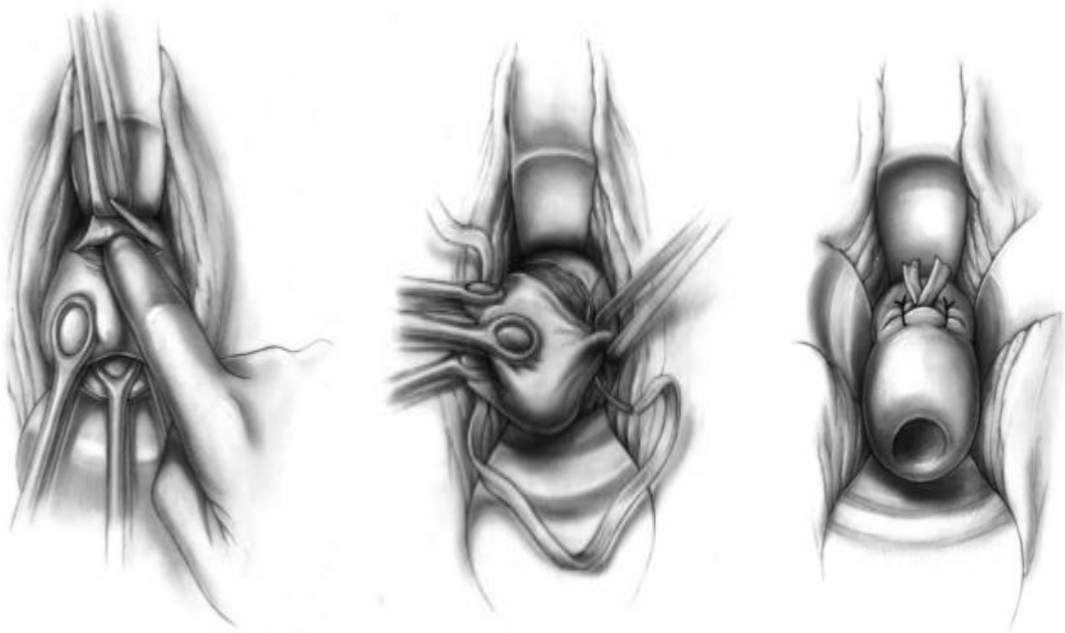


Figura tomada de Wood S,Owen (76).

Técnica de Mc Donald: Ian Mc Donald aplico por primera vez su técnica de cerclaje en 1951, cuando una paciente llego a su consulta en el tercer trimestre con dilatación de tres centímetros sin dolor y membranas protruyendo en canal vaginal. La técnica consistió en lograr la reducción de las membranas y posterior a esto colocar un cordón plástico alrededor del cuello, cambiándolo cada 2 semanas en un total de tres ocasiones, hasta obtener un producto viable de 34 semanas. Posterior a esto modifíco su técnica utilizando una sutura de seda no absorbible

(76). Desde entonces múltiples modificaciones se han realizado a esta técnica, siendo actualmente la técnica preferida debido a su fácil colocación y remoción (76).

Figura 12. Técnica de Mc Donald

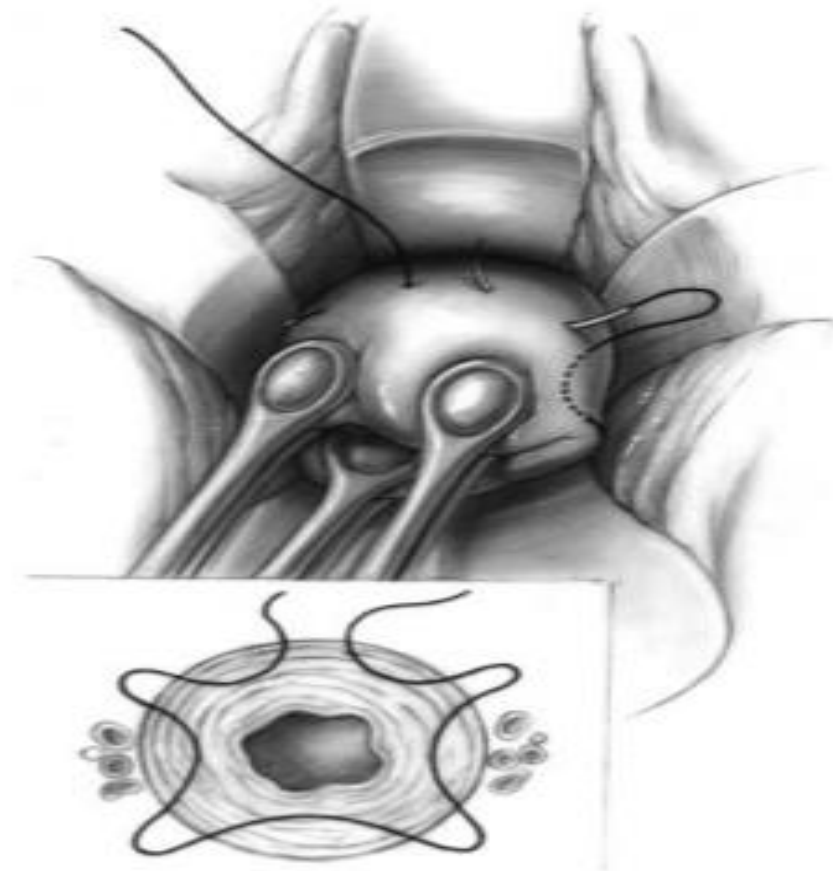


Figura tomada de Wood S,Owen (76).

Técnica Espinosa – Flores: Ha sido descrito como una modificación eficaz cuando es indicado en presencia de cambios cervicales avanzados. Similar a la técnica de Mc Donald no se realiza disección de mucosa, consiste en desplazar las membranas de manera digital y colocar la sutura en el cérvix fijada a las 4 y 8 horas del reloj (76).

Técnica Wurm: Es también descrita como una modificación útil, en la cual, posterior al desplazamiento de las membranas se colocan dos suturas no absorbibles de manera perpendicular en forma de U que atraviesan el cuello uterino en su totalidad, separados por 1 cm de distancia (75).

Cerclaje transabdominal cervico – ístmico: Es generalmente reservada para pacientes basándose en el diagnóstico de insuficiencia cervical, pero que no puede ser colocado por vía transvaginal debido a limitaciones anatómicas ejemplo: traquelectomía o antecedentes de un cerclaje transabdominal fallido (75). No hay evidencia existente que sugiera que el cerclaje transabdominal tenga ventaja sobre las otras técnicas (68).

Riesgos de cerclaje (68).

- Ruptura prematura de membranas
- Corioamnionitis
- Sangrado
- Laceraciones cervicales
- Desplazamiento de la sutura
- Remoción incompleta de la sutura
- Falla del cerclaje
- Infección neonatal
- Ruptura uterina
- Sepsis materna
- Fístula vesico – cervical con incontinencia urinaria
- Fístula cervico – vaginal son causantes de abortos posteriores

Cerclaje y Obesidad. En el 2016 se realizó una revisión sistemática de la literatura que incluyó 3 estudios con un total de 610 mujeres. 210 eran obesas con IMC mayor de 30 kg/m² y 47 pacientes presentaban obesidad mórbida con IMC mayor

de 40 kg/m². De acuerdo a los resultados pudieron concluir que la obesidad no influye en la eficacia del cerclaje cervical (77).

El cerclaje continúa siendo una forma de intervención profiláctica usada por muchos obstetras a pesar de la ausencia de una población definida con una clara evidencia de benéficos para este; además no hay consenso en la técnica optima y el tiempo de permanencia del cerclaje (70).

2.6.3.3. Pesario. Es un dispositivo de silicona que se introdujo como soporte del cérvix en pacientes con insuficiencia cervical en el año 1960, con la teoría de que el cérvix incompetente está alineado centralmente sin ningún soporte (78).

El mecanismo de acción en teoría se basa en su capacidad mecánica para doblar el cuello del útero hacia atrás, no sólo ligeramente alargándolo sino también cambiando el ángulo úterocervical, que no sólo refuerza el canal cervical, sino también disminuye el contacto de las membranas intactas con la vagina, preservando de alguna manera su integridad. La sugerencia de que alguna intervención física, como un pesario, reduce el parto prematuro por el cambio en el ángulo úterocervical tiene poca plausibilidad biológica. El mecanismo exacto por el cual un pesario confiere un beneficio no se conoce, pero podría apoyar la barrera inmunológica entre el espacio-corioamnios extraovular y la flora microbiológica vaginal (78).

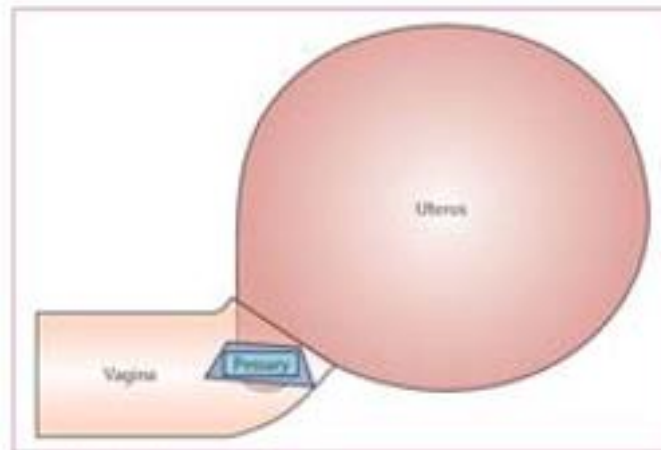
En el 2011 fue publicado el primer estudio aleatorizado controlado realizado en España (PECEP) que utilizó 385 mujeres embarazadas con cuello uterino corto, a las cuales se les aplicó el pesario versus 193 paciente en manejo expectante, el estudio concluyó, que el pesario prevenía el parto prematuro en aquellas mujeres con factores de riesgo y evaluación de la longitud cervical en segundo trimestre de gestación. Este estudio no presentó ningún caso de efectos adversos secundarios al uso de este dispositivo (35).

Figura 13. Pesario de Arabin.



Tomado de Arabin (35)

Figura 14. Pesario cervical de Arabin et al.



Tomado de Arabin (35)

Otro estudio realizado en Bélgica por Cannie et al (79). Evaluó el mecanismo de acción del pesario cervical Arabin en embarazos de alto riesgo para parto pretérmino, el cual concluyo que, en pacientes con embarazo único con cuello corto, este dispositivo podía posponer el nacimiento a través de su efecto mecánico en el ángulo útero - cervical (79).

En una revisión realizada con la base de datos de Cochrane en el 2013 (80). concluye que el uso del pesario cervical es superior al manejo expectante en la prevención del parto pretérmino en mujeres con un embarazo único y cuello corto.

En cuanto a población de pacientes con embarazo múltiple publicado en 2016 por Goya et al. Concluyo que el uso del pesario cervical fue asociado con una reducción significativa en la tasa de parto pretérmino espontaneo mas no de la morbilidad compuesta neonatal. Además, se observó que el pesario no se asoció con efectos adversos severos, lo que convierte al pesario en un método seguro y efectivo (81).

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisó la literatura disponible en idiomas inglés y español desde el año 2001 hasta abril de 2016 en las siguientes bases de datos: MEDLINE, EMBASE, PubMed, ClinicalKey, Ovid y Cochrane; utilizando las palabras clave preterm birth, pessary, vaginal progesterone, cerclage, prevention, preterm birth, parto pretérmino, tamizaje de parto pretérmino. Se obtuvieron 23.643 resultados, los cuales se filtraron a aquellos artículos a texto completo y se obtuvieron 8923 resultados. Posteriormente se hizo una verificación de estos resultados divididos entre las dos autoras de la monografía, para determinar cuáles eran los artículos elegibles para el desarrollo del marco conceptual con lo cual se obtuvo una lista de 81 artículos que incluían guías de manejo actualizadas, ensayos clínicos y artículos de revisión con el fin de ofrecer una revisión actualizada sobre el diagnóstico y la prevención del parto pretérmino.

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La tasa de parto pretérmino a nivel mundial no ha variado en la última década, pese a las diferentes estrategias de tamizaje y prevención que fueron discutidas en la presente monografía.
- Es de vital importancia, el estímulo por parte de las entidades gubernamentales en nuestro país para investigación sobre parto pretérmino, y con esto causar un impacto positivo en la disminución de las tasas actuales.
- Se recomiendan aplicar nuevas estrategias de prevención de parto pretérmino con el fin de reducir las tasas de mortalidad y morbilidad a largo plazo, y por consiguiente disminución de costos en nuestro sistema de salud.
- Se recomiendan estudios que sustenten el uso de técnicas de tamizaje basadas en la evaluación biomecánica de cuello uterino (índice de consistencia cervical). Teniendo en cuenta que permite cuantificar el riesgo para parto pretérmino, y de este modo permitir intervenciones oportunas y eficaces.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. The American College of Obstetrician and Gynecologist. Practice Bulletin. Management of *preterm Labor*.ObstetGynecol.(Internet)2016; 156(1):29-38
2. Iams J. Identificación de candidatas para Tratamiento con Progesterona ¿por qué, Quien, Cómo, y cuándo? .ObstetGynecol. 2014; 123:1317-26.DOI:10.1097/AOG0276. [Consultado 2 de diciembre de 2015].
3. Feltovich H, J Hall T,Verghella V. Beyond cervical length: Emerging technologies for assessing the pregnant cervix. Am J Obstet Gynecol.2012; 207(5): 345–354.DOI 10.1016/j.ajog.2012. [Consultado 2 de diciembre de 2015].
4. Hassan S, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M et al: Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 38(1):18-31. DOI.: 10.1002/uog.9017
5. Goya Canino M. Pesario Cervical para Prevención del Parto Prematuro en Gestantes con Cérvix corto. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona; 2012.
6. Mwaniki M, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. Lancet. 2012;4;379(9814):445-52. DOI: 10.1016/S0140-6736.
7. OMS: Organización Mundial de la Salud (internet). OMS; 2012 (citado 20 de Marzo 2016). Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth

(aprox. 2 pantallas). Disponible en:
http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf

8. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 9; 379(9832):2162-72. DOI: 10.1016/S0140-6736

9. DANE: Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (Internet). Bogotá: DANE; 2013 (citado 13 Marzo 2016). Nacimientos por tiempo de gestación, Departamento, municipio y área de residencia (aprox. 8 pantallas). Disponible en: <http://www.dane.gov.co/index.php/esp/poblacion-y-demografia/nacimientos-y-defunciones/118-demograficas/estadisticas-vitales/4647-nacimientos-2013>.

10. MINSALUD: Ministerio de Salud (internet). Bogotá: MINSALUD; 2013 (citado 20 Marzo 2016). Guías de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio (aprox. 1 pantalla). Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/Embarazo/GPC_Prof_Sal_Embarazo.pdf

11. Bhattacharya S, Raja E, Mirazo E, Campbell D, Lee A, Norman J. Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2010; 115(6):1125-33. DOI: 10.1097/aog.

12. Jeff M, Owen J, Hankins, Iams J, Sheffield J, MD, Perez-Delboy A. timing of mid-trimester cervical length shortening in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 33(1): 70–75. DOI.:10.1002/uog.6283.

13. Lykke J, Paidas M J, Langhoff-Roos J. Recurring Complications in Second Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(6):217-1224. DOI.: 10.1097/aog.
14. Shah P, Zao J, Knowledge Synthesis Group of Determinants of preterm/LBW births. Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *BJOG.* 2009; 116(11):1425-42. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009
15. Fox N, Gupta S, Lam J, Rebarber A, Klauser Ch, Saltzman D. Cervical Pessary and Vaginal Progesterone in Twin Pregnancies With a Short Cervix *Obstet Gynecol* 2016;127:625–30. DOI.: 10.1097/AOG.
16. Klein L, Gibbs R. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(6):1493-502. DOI.: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog>. [Consultado 2 de diciembre de 2015]
17. Hyagriv N. Simhan, Marijane A. Krohn. First-trimester cervical inflammatory milieu and subsequent early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(4): 377-377. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog>. [Consultado 2 de diciembre de 2015]
18. Williams M, O'Brien W, Nelson R, Spellacy W. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(5): 1094-9. <http://dx.doi.org/10.1067/mob>. [Consultado 2 de diciembre de 2015]
19. Offenbacher S. Boggess K, Murtha A, Heather L. Jared S, S Lieff S et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery .*Obstet*

Gynecol . 2006; 107(1):29-36. DOI.: 10.1097/aog. [Consultado 2 de diciembre de 2015]

20. Newnham JP, Shub A, Jobe A, Bird PS, Ikegami M, Nitsos I et al. The effects of intra-amniotic injection of periodontopathic lipopolysaccharides in sheep. Am J Obstet Gynecol. 2005; 193(2):313-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2006.09.028>. [Consultado 5 de diciembre de 2015]

21. Vergnes J, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis Am J Obstet Gynecol. 2007; 196(2):135.e1- 153.e7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2006.09.028>. [Consultado 9 de diciembre de 2015]

22. Stamilio M, Chng J, Macones G .periodontal disease and pretermbirth : Do the data have enough teeth to recomend screening and preventive treatment?. Am J ObstetGynecol 2007 ; 196(2):93-94. DOI.: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2006.09.028>. [Consultado 2 de enero de 2016]

23. Timothy P. Lindon J. Eaves P, Michael C. Neale A, Shawn L. Fetal and Maternal Genes' Influence on Gestational Age in a Quantitative Genetic Analysis of 244,000 Swedish Births. Am J Epidemiol. 2013; 178(4): 543–550. DOI: 10.1093/aje. [Consultado 6 de enero de 2016]

24. Manuck T, Lai Y, Paul J, Sibai B, Catherine Y et al. Admixture Mapping to Identify Spontaneous Preterm Birth Susceptibility Loci in African Americans. Obstet Gynecol. 2011; 117(5): 1078–1084. DOI 10.1097/aog. . [Consultado 2 de enero de 2016].

25. Tsai H, Hong X, Chen J, Liu X, Pearson C, Ortiz K et al. Role of African Ancestry and Gene-Environment Interactions in Predicting Preterm Birth. *Obstet Gynecol.* 2011;118(5):1081–1089. DOI: 10.1097/AOG. [Consultado 2 de enero de 2016].
26. Barakat R, Stirling J, Lucia A. Does exercise training during pregnancy affect gestational age? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med.* 2008; 42(8):674-8. DOI.: 10.1136/bjsm. [Consultado 2 de enero de 2016].
27. Bloomfield F, Oliver M, Hawkins P, Holloway A, Campbell M, Gluckman P et al. Periconceptional undernutrition in sheep accelerates maturation of the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in late gestation. *Endocrinology.* 2004; 145(9):4278-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/en>. [Consultado 2 de enero de 2016].
28. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald S, Knowledge Synthesis Group. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol.* 2011; 40(1):65-101. DOI: 10.1093/ije/dyq195. Epub. [Consultado 2 de enero de 2016].
29. Mc Donald S, Han Z, Mulla S, Beyene J. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2010; 341: c3428. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj>. [Consultado 2 de enero de 2016].
30. Almario C, Seligman N, Dysart K, Berghella V. Risk factors for preterm birth among opiate-addicted gravid women in a methadone treatment program. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:326 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog>. [Consultado 2 de enero de 2016].

31. Kramer MS¹, Lydon J, Séguin L, Goulet L, Kahn SR, McNamara et al. Am J Epidemiol. Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. 2009 ; 169(11):1319-26. DOI: 10.1093/aje. [Consultado 2 de enero de 2016].
32. Chen M, Grobman W, Gollan K, borders A: The use of Psychosocial stress scales in Preterm Birth Research. Am J Obstet Gynecol .2011; 205(5):402-434. DOI: 10.1016/j.ajog. [Consultado 2 de enero de 2016].
33. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Franklin J, Coomarasami a. Asociation between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence .BMJ 2011; 342: 2616-2626. DOI: 10.1136/bmj. [Consultado 2 de enero de 2016].
34. Zeisel S, Allen L, Coburn S, Erdman J, Failla M, Freake H et al. Nutrition: a reservoir for integrative science. J Nutr. 2001 ;131(4):1319-21. [Consultado 2 de enero de 2016].
35. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): An open-label randomised controlled trial. Lancet. 2012; 379(9828):1800-1806. DOI: 10.1016/S0140-6736. [Consultado 30 de enero de 2016].
36. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2015; 213(6):789-801. DOI: 10.1016/j.ajog. [Consultado 30 de enero de 2016].
37. Madsen G, Zakar T, Ku C, Sanborn B, Smith R, Mesiano S .Prostaglandins differentially modulate progesterone receptor-A and -B expression in human myometrial cells: evidence for prostaglandin-induced functional progesterone

- withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 ;89(2):1010-1013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031037>. [Consultado 30 de enero de 2016].
38. Buhimschi I , christner R, Buhimschi C . Proteomic biomarker analysis of amniotic fluid for identification of intra-amniotic inflammation. *BJOG.* 2005 ;112(2):173-181. DOI: 10.1111 . [Consultado 30 de enero de 2016].
 39. McGregor J, Jackson G, Lachelin G, Goodwin T, Artal R, Hastings C et al. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Oct;173(4):1337-42. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)91383-1](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(95)91383-1). [Consultado 3 de febrero de 2016].
 40. Ramos G. Inflammation as an Animal Development Phenomenon. *Clinical and Developmental Immunology* 2012, 1;1-8 .DOI:10.1155/2012/983203. [Consultado 3 de febrero de 2016].
 41. Dulay A, Buhimschi C, Zhao G, Oliver EA, Mbele A, Jing S, et al. Soluble TLR2 is present in human amniotic fluid and modulates the intraamniotic inflammatory response to infection. *J Immunol.* 2009 Jun 1; 182(11):7244-53. DOI 10.4049/jimmunol.0803517. [Consultado 3 de febrero de 2016].
 42. Oner C, Schatz F, Kizilay F, Murk W, Buchwalder L, Umit A et al. Progesterone-Inflammatory Cytokine Interactions Affect Matrix Metalloproteinase-1 and -3 Expression in Term Decidual Cells: Implications for Treatment of Chorioamnionitis -Induced Preterm Delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93(1):252–259. DOI: 10.1210/jc.2007-1538. [Consultado 3 de febrero de 2016].
 43. Lockwood C, Murk W, Buchwalder L, Huang S, Arcuri F, Li M et al. Regulation of interleukin-6 expression in human decidual cells and its potential role in chorioamnionitis *Am J Pathol.* 2010; 177(4):1755-64. DOI: 10.2353/ajpath.[Consultado 3 de febrero de 2016].
 44. Lynch A, Gibbs R, Murphy J, Byers T, Neville MC et al. Complement activation fragment Bb in early pregnancy and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet*

- Gynecol. 2008; 199(4):354.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog. [Consultado 3 de febrero de 2016].
45. Wei S, Fraser W, Luo Z. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(2 Pt 1):393-401. DOI: 10.1097/AOG. [Consultado 3 de febrero de 2016].
 46. Turnbaugh P, Ley R, Hamady M, Fraser C, Knight R, Gordon J et al. The Human Microbiome Project. *Nature.* 2007; 449: 804-810 DOI: 10.1038/nature06244; [Consultado 3 de febrero de 2016].
 47. Gargano J, Holzman C, Senagore P, Reuss L, Pathak D, Friderici K, et al. Polymorphisms in thrombophilia and renin-angiotensin system pathways, preterm delivery, and evidence of placental hemorrhage. 2009; 201 (3): 317.e1–317.e9. DOI: org/10.1016/j.ajog. [Consultado 3 de febrero de 2016].
 48. O'Sullivan C, Allen N, O'Loughlin J, Friel A, Morrison J. Thrombin and PAR1-activating peptide: effects on human uterine contractility in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(4):1098-105. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog>. [Consultado 3 de febrero de 2016].
 49. Elovitz M, Baron J, Phillippe M. The role of thrombin in preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Nov; 185(5):1059-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067>. [Consultado 3 de febrero de 2016].
 50. Astle S, Newton R, Thornton S, Varish M, Slater D. Expression and regulation of prostaglandin E synthase isoforms in human myometrium with labour. *Mol. Hum. Reprod.* 2007; 13 (1): 69-75. DOI: 10.1093/molehr/gal093. [Consultado 3 de febrero de 2016].
 51. Owen J, Hankins G, Iams J, Berghella V, Sheffield J, Perez A, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201(4):375.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog. [Consultado 10 de febrero de 2016].

52. Warren J, Nelson L, Stoddard G, Esplin S, Varner M, Silver R. Polymorphisms in the promoter region of the interleukin-10 (IL-10) gene in women with cervical insufficiency. 2009; 201 (4): 372.e1–372.e5 DOI:org/10.1016/j.ajog[Consultado 12 de febrero de 2016].
53. Temming L , Durst J, Meth , Tuuli M, Molly et al .Universal cervical length screening: implementation and outcomes .2016 ; 214(4) :523.e1–523.e8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.002>. [Consultado 3 de febrero de 2016].
54. Orzechowski K, Boelig R, Berghella V. Cervical Length Screening in Asymptomatic Women at High Risk and Low Risk for Spontaneous Preterm Birth. Clin Obstet Gynecol. 2016; 59 (2):241-51. DOI: 10.1097/GRF. [Consultado 3 de febrero de 2016].
55. Mazza E, Parra-Saavedra M, Bajka M, Gratacos E, Nicolaides K, Deprest J. In vivo assessment of the biomechanical properties of the uterine cervix in pregnancy. 2013; 34 (1): 1097-0223. DOI: org/10.1002/pd[Consultado 3 de febrero de 2016].
56. Hirsch L, Yogev Y, Domniz N, Meizner I, Bardin R, Melamed N. The role of cervical length in women with threatened preterm labor: is it a valid predictor at any gestational age? Am J Obstet Gynecol. 2014; 211(5):532.e1-9. DOI 10.1016/j.ajog. [Consultado 9 de febrero de 2016].
57. Abbott D, Radford S, Seed P, Tribe R, Shennan A. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. Am J Obstet Gynecol. 2013; 208(2):122.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog. [Consultado 12 de abril de 2016]
58. Sanchez-Ramos L, Delke I, Zamora J, Kaunitz A. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2009; 114(3):631-40. DOI: 10.1097/AOG. [Consultado 9 de febrero de 2016].

59. Maurer M, Badir S, Pensalfini M, Bajka M, Abitabile P, Zimmerman et al. Challenging the in-vivo assessment of biomechanical properties of the uterine cervix: A critical analysis of ultrasound based quasi-static procedures .2015; 48(9):1541-1548. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2015.02.038. [Consultado 9 de febrero de 2016]
60. Fruscalzo A, Steinhard J, Pietro A, Fröhlich C, Bijmens B, Klockenbusch W et al. Reliability of quantitative elastography of the uterine cervix in at - term pregnancies . J. Perinat. Med. 2013; DOI 10.1515/jpm-2012-0180. [Consultado 12 de abril de 2016].
61. Parra-Saavedra M, Gomez L, Barrero A, Parra G, f. Vergara F. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38: 44–51 DOI: 10.1002/uog.9010. [consultado 9 de febrero de 2016].
62. Conde A, Roberto R. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and metaanalysis. 2016; 214 (1): 57–73 DOI:org/10.1016/j.ajog. [Consultado 19 de febrero de 2016].
63. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. Am J Obstet Gynecol. 2012; 206(5):376-86. DOI: 10.1016/j.ajog. [Consultado 9 de febrero de 2016].
64. Conde A, Roberto R .Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications. 2016; 214(2): 235–242 DOI:10.1016/j.ajog. [Consultado 19 de febrero de 2016].
65. Romero R, Yeo L, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa, Hassana S. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. Semin Fetal Neonatal

Med. 2014 Feb; 19(1): 15–26. DOI: 10.1016/j.siny.2013.10.004. [Consultado 9 de febrero de 2016].

66. Palacio M, Cobo T, Antolín E, Ramirez M, Cabrera F, Mozo de Rosales F. Vaginal progesterone as maintenance treatment after an episode of preterm labour (PROMISE) study: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. [BJOG](#). 2016.DOI.: 10.1111/1471-0528. [Consultado 9 de mayo de 2016].
67. Suhag A, Saccone G, Berghella V. Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. 2015; 213 (4):479–487 DOI:org/10.1016/j.ajog. [Consultado 12 de abril de 2016]
68. Roman A, Suhag A, Berghella V. Cerclage: Indications and Patient Counseling. [Clin Obstet Gynecol](#). 2016; 59(2):264-9. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000185. [Consultado 9 de febrero de 2016].
69. Alfievic Z, Owen J, Carreras E, Sharp A, Szychowski J, Goya M. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41(2):146-51. DOI: 10.1002/uog. . [Consultado 9 de febrero de 2016].
70. The American college of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin. *Cerclage for Management of Cervical Insufficiency*. *ObstetGynecol*. (Internet) 2014; 123(142); 374 – 379.

71. Wood L, Owen J. Vaginal Cerclage: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Management. Clin Obstet Gynecol. 2016; 59(2): 270–285. [Consultado 9 de mayo de 2016].
72. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top. *Cervical cerclage guidelines*. 2011. N°60. [Consultado 12 de abril de 2016]
73. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 9. Art. No.: CD009166. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. Timothy I, Vincenzo Berghella, Zarko Alfirevic. DOI: 10.1002/14651858.CD009166.pub2
74. Houlihan C, Poon L, Ciarlo M, Kim E, Guzman E, Nicolaides K. Cervical cerclage for preterm birth prevention in twin gestations with short cervix: a retrospective cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 16 DOI: 10.1002/uog. [Consultado 12 de abril de 2016]
75. James E, Spencer G, Todd I. Transabdominal Cerclage. 2016; 59 (2): 295–301. DOI.: 10.1097/grf. [Consultado 12 de abril de 2016]
76. Wood S, Owen J. Cervical Insufficiency. Cerclage: Shirodkar, McDonald, and Modifications Clinical Obstetrics & Gynecology. 2016; 59(2); 302–310. DOI.: 10.1097/GRK. [Consultado 12 de abril de 2016]
77. Prodromidou A, Frountzas M, Perrea D, Vlachos G, Pergialiotis V. The impact of obesity on cervical cerclage efficacy: A systematic review of the literature. J Neonatal Perinatal Med. 2016 12; 9(1):59-65 DOI: 10.3233/NPM. [Consultado 12 de abril de 2016]

78. Fox N, Gupta S, Lam-Rachlin J, Rebarber A, Klauser C, Saltzman D. Cervical Pessary and Vaginal Progesterone in Twin Pregnancies With a Short Cervix. *Obstet Gynecol.* 2016; 127(4):625-30. DOI: 10.1097/AOG. [Consultado 12 de abril de 2016]
79. Cannie M, Dobrescu O, Gucciardo L, Strizek B, Ziane S, Sakkas et al. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42(4):426-33. DOI: 10.1002/uog.12507. [Consultado 1 de mayo de 2016].
80. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.:CD007873. Cervical pessary for preventing preterm birth (Review). Hany Abdel-Aleem, Omar M Shaaban, Mahmoud A Abdel-Aleem. [Consultado 3 de febrero de 2016].DOI: 10.1002/14651858.CD007873.pub3.
81. Goya M, de la Calle M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J ObstetGynecol.*2016; 214(2):145-52. DOI: 10.1016/j.ajog.2015. [Consultado 4 de abril de 2016].